

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

*Avelumab (Bavencio®)*

Merck Serono GmbH  
und  
Pfizer Pharma GmbH

**Modul 4A**

*Metastasiertes Merkelzellkarzinom*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>18</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>21</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	87
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	91

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	94
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	94
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	94
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	94
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	94
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	95
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	95
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	97
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	97
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	97
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	98
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	98
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	99
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	99
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	100
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	100
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	101
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	101
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	101
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	104
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	110
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	112
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	115
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	131
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	132
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	132
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	138
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen .....	144
4.3.2.3.3.4	EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen.....	157
4.3.2.3.3.5	FACT-M – weitere Untersuchungen .....	169
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	194
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	200
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	241
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	241
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	241
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	243
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	247
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	248

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	248
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	248
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	249
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	249
4.6	Referenzliste.....	250
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>257</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>264</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>267</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>271</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>510</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>522</b>
<b>Anhang 4-G : Definition der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Merkel 200.....</b>		<b>538</b>
<b>Anhang 4-H : Ergänzende Analysen für Patienten ohne Vorbehandlung zum Datenschnitt 14. September 2018 .....</b>		<b>541</b>
<b>Anhang 4-I : Supportive Analysen .....</b>		<b>555</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ohne Vorbehandlung) .....	36
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Vorbehandlung) .....	38
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ohne Vorbehandlung) .....	39
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Vorbehandlung) .....	41
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Patienten ohne Vorbehandlung) .....	42
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Patienten mit Vorbehandlung) .....	44
Tabelle 4-7: MID für den FACT-M sowie die Merkelzellkarzinom-spezifischen Skalen in der Studie JAVELIN Merkel 200 und in der Literatur berichtet .....	63
Tabelle 4-8: Berücksichtigte Subgruppenanalysen .....	71
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	90
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	93
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	93
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	95
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	95
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	96
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht-randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	98
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	99
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	100
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-34: Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte der Studie JAVELIN Merkel 200.....	103
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT .....	111
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zVT .....	113
Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT.....	115
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population).....	120
Tabelle 4-45: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population).....	123
Tabelle 4-46: Folgetherapien innerhalb der Nachbeobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population).....	124
Tabelle 4-47: Behandlungs- und Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population) .....	125
Tabelle 4-48: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	132
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population).....	134
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population).....	136
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	140
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population).....	142
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	147

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	148
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	149
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrate; Ansprechen $\geq 6$ Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	151
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	151
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	152
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	153
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrate; Ansprechen $\geq 6$ Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	156
Tabelle 4-68: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen .....	157
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population) .....	159
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	162
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population) .....	163
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	167
Tabelle 4-74: Operationalisierung von FACT-M – weitere Untersuchungen .....	169
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171



Tabelle 4-76: Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population) .....	172
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population).....	181
Tabelle 4-78: Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population) .....	182
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population).....	192
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population) .....	196
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population).....	197
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population) .....	198
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population).....	198
Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung) .....	201
Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung).....	202
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	203
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population).....	204

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	205
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	207
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrage) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population).....	209
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population).....	211
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population).....	212
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrage) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population).....	213
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrage) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population).....	214
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population).....	216
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrage) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population).....	216
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population) .....	218
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population) .....	219
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population) .....	221

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population) .....	225
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population).....	229
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population).....	234
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population).....	236
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population).....	239
Tabelle 4-107: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	241
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	248
Tabelle 4-109 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab.....	258
Tabelle 4-110 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab.....	259
Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab .....	260
Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach der zVT ...	261
Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach der zVT ..	262
Tabelle 4-114 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach der zVT.....	263
Tabelle 4-115 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung..	271
Tabelle 4-116 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung.....	271
Tabelle 4-117 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung ....	320
Tabelle 4-118 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung .....	321
Tabelle 4-119 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung .....	370

Tabelle 4-120 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung.....	371
Tabelle 4-121 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung .....	420
Tabelle 4-122 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung .....	420
Tabelle 4-123 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zVT aus der Studienregistersuche – Patienten ohne Vorbehandlung .....	469
Tabelle 4-124 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten ohne Vorbehandlung .....	470
Tabelle 4-125 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zVT aus der Studienregistersuche – Patienten mit Vorbehandlung.....	489
Tabelle 4-126 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten mit Vorbehandlung .....	490
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Merkel 200 ..	510
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	523
Tabelle 4-129 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Merkel 200.....	538
Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population).....	541
Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population) .....	542
Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrare) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population) .....	543
Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population).....	544
Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population).....	545
Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrare; Ansprechen $\geq 6$ Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population) .....	546

Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population) .....	547
Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population) .....	549
Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, Safety-Population).....	553
Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, Safety-Population) .....	554
Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population) .....	555
Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	556
Tabelle 4-142 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	558
Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population) .....	560
Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	562
Tabelle 4-145 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	563
Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population) .....	567

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	571
Tabelle 4-148 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population) .....	577
Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population) .....	580
Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	585
Tabelle 4-151 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population) .....	590
Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung aller weiterer Skalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population).....	594
Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Auswertungen zur Symptomatik Schmerz und Fatigue – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population) .....	601
Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung aller weiterer Skalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population).....	606
Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Auswertungen zur Symptomatik Schmerz und Fatigue – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population) .....	615

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten ohne Vorbehandlung .....	79
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten mit Vorbehandlung .....	80
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	91
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten ohne Vorbehandlung .....	106
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten mit Vorbehandlung.....	107
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten ohne Vorbehandlung.....	108
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten mit Vorbehandlung .....	109
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population) .....	135
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population) .....	137
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population). 137	137
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population) .....	141
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population) .....	143
Abbildung 13: Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens pro Patient gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population) .....	150
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population) .....	150
Abbildung 15: Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens pro Patient gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population) .....	155

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population).....	155
Abbildung 17: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der EQ-5D VAS (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population) .....	161
Abbildung 18: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der EQ-5D VAS (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population) .....	166
Abbildung 19: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) des FACT-G Gesamtscores (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population).....	177
Abbildung 20: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Subskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population).....	178
Abbildung 21: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Operationsskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population).....	179
Abbildung 22: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population).....	180
Abbildung 23: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) des FACT-G Gesamtscores (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population) .....	188
Abbildung 24: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Subskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population) .....	189
Abbildung 25: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Operationsskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population) .....	190
Abbildung 26: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population) .....	191
Abbildung 27 (Anhang): Flow-Chart der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B (Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019) .....	520
Abbildung 28 (Anhang): Flow-Chart der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A (Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018).....	521
Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 7 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	557



Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert).....	557
Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 7 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert).....	562
Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert).....	563
Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 4 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	573
Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 9 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	573
Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	574
Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	574
Abbildung 37 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 1 Punkt (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	575
Abbildung 38 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 3 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	575
Abbildung 39 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert).....	576
Abbildung 40 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert).....	576

Abbildung 41 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 4 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	586
Abbildung 42 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 9 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	587
Abbildung 43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	587
Abbildung 44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	588
Abbildung 45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 1 Punkt (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	588
Abbildung 46 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 3 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	589
Abbildung 47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	589
Abbildung 48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert) .....	590

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK20	Cytokeratin 20
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Patientenfragebogen (Electronic Case Report Form)
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
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papillomavirus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IERC	Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung (Independent Endpoint Review Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irBOR	Immunvermitteltes bestes Ansprechen (Immune-Related Best Overall Response)
irPFS	Immunvermitteltes Progressionsfreies Überleben (Immune-Related Progression-Free Survival)
irRC	Immunvermittelte Ansprechkriterien (Immune-Related Response Criteria)
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
Max	Maximum
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus (Merkel Cell Polyomavirus)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
Mittel	Mittelwert
MMRM	Mixed Model for Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Nicht auswertbar
nb	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NYHA	New York Heart Association
OGN	Obere Grenze des Normalbereichs
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PASS	Post-Authorization Safety Study
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death 1 Protein)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PICO	P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome
PP	Per Protokoll
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMP	Risk-Management-Plan
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
Std	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Avelumab (Bavencio®) ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom sowie in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen.

Erstmals wurde Avelumab in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom am 18. September 2017 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leides (Orphan Drug) gemäß Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Der Zusatznutzen von Avelumab für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom sowohl ohne als auch mit Vorbehandlung wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 16. März 2018 als „nicht quantifizierbar“ bewertet.

Am 24. Oktober 2019 wurde Avelumab in der Kombination mit Axitinib von der Europäischen Kommission zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Aufgrund dieser Indikationserweiterung wurde der Orphan Drug Status von Avelumab bei der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA; European Medicines Agency) zurückgegeben und Avelumab aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht. Damit ist für den G-BA die formale Grundlage für eine Bewertung von Avelumab als Orphan Drug in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht mehr gegeben. Der pharmazeutische Unternehmer wurde daher am 18. Dezember 2019 vom G-BA aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Erhalt des Aufforderungsschreibens für diese Indikation Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nachzuweisen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung nach Aufhebung des Orphan Drug Status von Avelumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die Basis der Bewertung bilden die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200. Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT; Randomized Controlled Trial) für Avelumab oder für andere PD-1 (Programmierte Zelltod-Rezeptor 1; Programmed Cell Death 1 Protein)/PD-L1 (Programmierte Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death 1 Ligand)-Inhibitoren vorliegt, stellt dies die beste verfügbare Evidenz dar. Die Studie JAVELIN Merkel 200 wurde in einem zweiteiligen Design durchgeführt; es wurden Patienten ohne Vorbehandlung (Studienteil B) und Patienten mit Vorbehandlung (Studienteil A) im metastasierten Setting untersucht. Dieses Studiendesign wurde in enger Absprache mit der EMA entwickelt und führte zur Zulassung im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom. Gemäß Fachinformation wird Avelumab unabhängig von der Vorbehandlung eingesetzt. In der Folge ist für das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom ein Zusatznutzen abzuleiten, da für alle Patienten grundsätzlich eine Therapie mit Avelumab bzw. der zVT angezeigt ist.

Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom stellt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes die zVT dar. Zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms empfehlen die deutsche S2k-Leitlinie und die amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie die Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor. Jedoch besteht nur für den PD-L1-Inhibitor Avelumab eine Zulassung in Europa. Nach Avelumab liegt die beste Evidenz im Anwendungsgebiet für Pembrolizumab vor. Zudem hatte sich der PD-1-Inhibitor, bis zur Zulassung von Avelumab, in der Versorgungsrealität zum Therapiestandard in Deutschland entwickelt. Über die anderen Vertreter der PD-1/PD-L1-Inhibitoren kann aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage keine Aussage über deren Verwendung im Versorgungsalltag getroffen werden. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

### Datenquellen

Mittels der in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 dokumentierten Literatur- und Registerrecherchen konnte die einarmige, zweiteilige Zulassungsstudie von Avelumab JAVELIN Merkel 200 als einzige relevante Datenquelle identifiziert werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden beide Studienteile separat dargestellt und auf Basis der Ergebnisse ein konsolidierter Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom abgeleitet. Als nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt liegt für Studienteil B (Patienten ohne Vorbehandlung) der Datenschnitt vom 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) und für Studienteil A (Patienten mit Vorbehandlung) der Datenschnitt vom 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) vor. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studienteil A werden zudem durch eine explorative (nicht vorab geplante) Auswertung des Gesamtüberlebens auf Basis des Datenschnitts vom 02. Mai 2019 (44-Monate-Follow-up) gestützt<sup>1</sup>.

Für die zVT wurde keine Studie identifiziert, die für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich geeignet wäre (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab und die zVT werden in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-6 zusammengefasst.

---

<sup>1</sup> Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der beiden für Studienteil A letztverfügbaren Datenschnitte noch unter Behandlung standen (36-Monate-Follow-up: fünf Patienten unter Behandlung; 44-Monate-Follow-up: drei Patienten unter Behandlung), ist insbesondere für Endpunkte, deren Erhebung unter Behandlung vorgesehen ist, von einem sehr geringen Informationsgewinn auszugehen. Infolgedessen wurde auf eine vollständige Auswertung aller Endpunkte verzichtet.



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

Die zur Ableitung des Zusatznutzens relevante Studie JAVELIN Merkel 200 wird anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E). Zwar wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte untersucht, da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 jedoch um eine einarmige, offene und daher nicht-randomisierte Studie handelt, wurde gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F auf eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die einarmige, zweiteilige Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 herangezogen. Sie stellt die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dar.

Aufgrund des Studiendesigns und zur Darstellung der vollständigen Evidenz werden zunächst beide Studienteile separat dargestellt. Die Ergebnisse werden anschließend gemeinsam diskutiert und ein konsolidierter Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom abgeleitet. Für Patienten ohne Vorbehandlung (Studienteil B) werden die Ergebnisse der primären Analyse zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) dargestellt. Bis zum Datenschnitt waren die Patienten im Mittel 22,9 Monate unter Behandlung. Die Ergebnisse für Patienten mit Vorbehandlung (Studienteil A) basieren auf dem Datenschnitt vom 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 41,4 Monaten sowie der explorativen Auswertung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019 (44-Monate-Follow-up)<sup>1</sup>.

Für die zVT wurde keine Studie identifiziert, die für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich geeignet wäre.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 zeigten sich in der Gesamtschau für die Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom folgende Ergebnisse in den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkten:

### ***Gesamtüberleben***

#### ***Patienten ohne Vorbehandlung***

Das mediane Überleben beträgt für Patienten ohne Vorbehandlung 20,3 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI]: [12,4; NE]). Bis zum Zeitpunkt der Analyse verstarben im Intention to Treat (ITT) Analysis Set (N=116) 58 Patienten (50,0%). Die 12-Monats-Überlebensrate liegt bei 60%, die 24-Monats-Überlebensrate bei 49% und die 30-Monats-Überlebensrate bei 46%. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve spiegelt diesen Verlauf wider und zeigt eine Plateaubildung nach 16 Monaten.

### *Patienten mit Vorbehandlung*

Für Patienten mit Vorbehandlung beträgt die mediane Überlebenszeit 12,6 Monate (95%-KI: [7,5; 17,1]). Bis zum Datenschnitt am 14. September 2018 verstarben im ITT Analysis Set (N=88) 58 Patienten (65,9%). Die 12-Monats-Überlebensrate liegt bei 50%, die 24-Monats-Überlebensrate bei 36% und die 36-Monats-Überlebensrate bei 32%. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve spiegelt diesen Verlauf wider und zeigt eine Plateaubildung nach 18 Monaten.

Bis zum Zeitpunkt der explorativen Auswertung (Datenschnitt 02. Mai 2019) verstarben 61 Patienten (69,3%). Die 42-Monats-Überlebensrate liegt damit bei 31%.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse im Verlauf. Insbesondere zeigt sich eine Plateaubildung in den Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben jeweils nach 16 bzw. 18 Monaten.

### ***Progressionsfreies Überleben***

#### *Patienten ohne Vorbehandlung*

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für Patienten ohne Vorbehandlung beträgt 4,1 Monate (95%-KI: [1,4; 6,1]). Bis zu diesem Zeitpunkt wurden durch ein Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung (IERC; Independent Endpoint Review Committee) 84 Patienten (72,4%) mit einem Ereignis berichtet. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten liegt bei 28% und nach 24 Monaten bei 20%.

#### *Patienten mit Vorbehandlung*

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für Patienten mit Vorbehandlung beträgt 2,7 Monate (95%-KI: [1,4; 6,9]). Durch das IERC wurden 60 Patienten (68,2%) mit einem Ereignis berichtet. Die progressionsfreie Überlebensrate liegt nach 24 Monaten bei 26% und nach 36 Monaten bei 21%.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

### ***Tumoransprechen***

#### *Patienten ohne Vorbehandlung*

Im ITT Analysis Set (N=116) hatten in der IERC-Bewertung 19 Patienten ohne Vorbehandlung (16,4%) ein komplettes Ansprechen, 27 Patienten (23,3%) ein teilweises Ansprechen, 12 Patienten (10,3%) eine stabile Erkrankung und 48 Patienten (41,4%) eine Progression als Bestes Gesamtansprechen. 9 Patienten (7,8%) waren nicht auswertbar und 1 Patient (0,9%) hatte weder ein komplettes Ansprechen noch eine Progression. Die Objektive Ansprechrates liegt damit bei 39,7% (95%-KI: [30,7; 49,2]).

Für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 46 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen liegt bei 6,1 Wochen.

Auch für die Dauer des Ansprechens wurden die 46 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Von diesen 46 Patienten hatten 20 Patienten (43,5%) im weiteren Verlauf ein Ereignis (Progress oder Tod). Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 18,2 Monate (95%-KI: [11,3; NE]). 66% der Patienten mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach einem Jahr und 45% nach 24 Monaten.

Die Dauerhafte Ansprechrate (Ansprechen  $\geq 6$  Monate) und somit die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen, liegt bei 30,2% (95%-KI: [22,0; 39,4]).

#### *Patienten mit Vorbehandlung*

Im ITT Analysis Set (N=88) hatten in der IERC-Bewertung 10 Patienten mit Vorbehandlung (11,4%) ein komplettes Ansprechen, 19 Patienten (21,6%) ein teilweises Ansprechen, 9 Patienten (10,2%) eine stabile Erkrankung und 32 Patienten (36,4%) eine Progression als Bestes Gesamtansprechen erreicht. 18 Patienten (20,5%) waren nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrate liegt damit bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]).

Für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 29 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen liegt bei 6,1 Wochen.

Auch für die Dauer des Ansprechens wurden die 29 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Von diesen 29 Patienten hatten 12 Patienten (41,4%) im weiteren Verlauf ein Ereignis (Progress oder Tod). Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 40,5 Monate (95%-KI: [18,0; NE]). 71% der Patienten mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach einem Jahr und 52% nach 36 Monaten.

Die Dauerhafte Ansprechrate (Ansprechen  $\geq 6$  Monate) und somit die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen liegt bei 29,5% (95%-KI: [20,3; 40,2]).

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

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

##### *Patienten ohne Vorbehandlung*

Für Patienten ohne Vorbehandlung zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung der EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen (EQ-5D) Visuellen Analogskala (VAS) gegenüber dem Ausgangswert mittels Mixed Model for Repeated Measure (MMRM) zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen des Gesundheitszustands. Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von 0,43 (95%-KI: [-2,57; 3,44];  $p=0,7760$ ), welche sich nicht statistisch signifikant von Null unterscheidet.

*Patienten mit Vorbehandlung*

Für Patienten mit Vorbehandlung zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen des Gesundheitszustands. Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von -0,62 (95%-KI: [-4,64; 3,40];  $p=0,7631$ ), welche sich nicht statistisch signifikant von Null unterscheidet.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

**FACT-M***Patienten ohne Vorbehandlung*

Für Patienten ohne Vorbehandlung zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) Gesamtscore, die Melanom Subskala, die Melanom Operationsskala und den Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) Merkelzellkarzinom Summenscore.

Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung des FACT-G Gesamtscores von -0,80 Punkten (95%-KI: [-3,00; 1,36];  $p=0,4694$ ), der Melanom Subskala von -0,91 Punkten (95%-KI: [-2,12; 0,31];  $p=0,1448$ ), der Melanom Operationsskala von 0,50 Punkten (95%-KI: [-0,42; 1,42];  $p=0,2849$ ) und des Merkelzellkarzinom-spezifischen Summenscores von -0,32 Punkten (95%-KI: [-1,60; 0,96];  $p=0,6203$ ). Somit zeigt sich für keine der Skalen eine Veränderung, die sich statistisch signifikant von Null unterscheidet.

*Patienten mit Vorbehandlung*

Für Patienten mit Vorbehandlung zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den FACT-G Gesamtscore, die Melanom Subskala, die Melanom Operationsskala und den FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore.

Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung des FACT-G Gesamtscores von -2,57 Punkten (95%-KI: [-5,32; 0,17];  $p=0,0661$ ), der Melanom Subskala von -0,09 Punkten (95%-KI: [-1,35; 1,16];  $p=0,8840$ ), der Melanom Operationsskala von -0,63 Punkten (95%-KI: [-1,72; 0,45];  $p=0,2525$ ) und des Merkelzellkarzinom-spezifischen Summenscores von -0,47 Punkten (95%-KI: [-2,08; 1,14];  $p=0,5638$ ). Somit zeigt sich für keine der Skalen eine Veränderung, die sich statistisch signifikant von Null unterscheidet.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

## ***Unerwünschte Ereignisse***

### *Patienten ohne Vorbehandlung*

Bei allen Patienten ohne Vorbehandlung des Safety Analysis Sets (N=116) trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. 58 Patienten (50,0%) hatten mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, 70 Patienten (60,3%) mindestens ein schweres Unerwünschtes Ereignis und 46 Patienten (39,7%) mindestens ein nicht schweres Unerwünschtes Ereignis. 30 Patienten (25,9%) brachen die Therapie aufgrund Unerwünschter Ereignisse ab.

Mindestens ein Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis hatten 35 Patienten (30,2%). Mindestens ein schwerwiegendes Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis trat bei 5 Patienten (4,3%) auf. 7 Patienten (6,0%) hatten mindestens ein schweres Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis. Mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion trat bei 34 Patienten (29,3%) und mindestens eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion trat bei 4 Patienten (3,4%) auf. 1 Patient (0,9%) hatte mindestens eine schwere Infusionsbedingte Reaktion.

### *Patienten mit Vorbehandlung*

Bei 86 Patienten ohne Vorbehandlung (97,7%) des Safety Analysis Sets (N=88) trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. 48 Patienten (54,5%) hatten mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, 65 Patienten (73,9%) mindestens ein schweres Unerwünschtes Ereignis und 21 Patienten (23,9%) mindestens ein nicht schweres Unerwünschtes Ereignis. 10 Patienten (11,4%) brachen die Therapie aufgrund Unerwünschter Ereignisse ab.

Mindestens ein Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis hatten 19 Patienten (21,6%). Mindestens ein schwerwiegendes Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis trat bei 5 Patienten (5,7%) auf. 4 Patienten (4,5%) hatten mindestens ein schweres Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis. Ebenfalls 19 Patienten (21,6%) hatten mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion. Mindestens eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion trat bei 1 Patient (1,1%) auf. Schwere Infusionsbedingte Reaktionen traten bei keinem Patienten auf.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

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

Aufgrund der Indikationserweiterung von Avelumab durch dessen Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Kombination mit Axitinib am 24. Oktober 2019 und der Rückgabe des Orphan Drug Status am 07. Oktober 2019, entfällt zwar die formale Grundlage für eine Bewertung von Avelumab als Orphan Drug in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom, jedoch stellt das metastasierte Merkelzellkarzinom aufgrund der geringen Patientenzahlen bei hoher Mortalität nach wie vor eine seltene Erkrankung mit einem hohen therapeutischen Bedarf dar. Insgesamt liegt nur geringe Evidenz im Anwendungsgebiet vor.

Im laufenden Verfahren sind Belege für einen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu erbringen. Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet ist entsprechend der G-BA-Beratung vom

30. Januar 2020 eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom empfehlen die deutsche S2k-Leitlinie und die amerikanische NCCN-Leitlinie die Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor. Jedoch besteht weiterhin nur für den PD-L1-Inhibitor Avelumab eine Zulassung in Europa (siehe Modul 3). Nach Avelumab liegt für Pembrolizumab die beste Evidenz im Anwendungsgebiet vor. Zudem hatte sich der PD-1-Inhibitor, bis zur Zulassung von Avelumab, in der Versorgungsrealität zum Therapiestandard in Deutschland entwickelt. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Aufgrund der wenigen zu diesem Wirkstoff publizierten Daten wäre ein indirekter Vergleich nicht aussagekräftig gewesen.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Avelumab in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom wurden zur Ableitung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Avelumab die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 den Effekten der bis dahin eingesetzten Chemotherapien gegenübergestellt. Um aus verfügbaren Patientenregistern verlässliche Daten zur Wirksamkeit von Chemotherapien zu generieren, hatte der pharmazeutische Unternehmer historische Daten aus der Patientenversorgung im Rahmen der Beobachtungsstudie 100070-Obs001 (im Weiteren Obs001 genannt) analysiert. Die Ergebnisse der Studie Obs001 zeigen den hohen therapeutischen Bedarf für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom auf und bestätigen dementsprechende Erkenntnisse aus anderen retrospektiven Studien.

In der Beobachtungsstudie Obs001 und anderen retrospektiven Studien zeigte sich das Tumorsprechen auf eine Chemotherapie mit wenigen Wochen bis Monaten (Median 2-7 Monate) von nur kurzer Dauer. Die Evidenz zu Chemotherapien basiert auf Beobachtungsstudien und Fallberichten; interventionelle Studien existieren nicht. Demzufolge konnte bisher kein Überlebensvorteil für Patienten unter einer Chemotherapie gezeigt werden. In einer retrospektiven Studie von Iyer et al. (2016) lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die in der Erstlinie mit einer Chemotherapie behandelt wurden, bei lediglich 9,5 Monaten. In späteren Therapielinien ist die Prognose noch schlechter; so verstarben in der Studie Obs001 alle Patienten mit Vorbehandlung innerhalb von 12 Monaten. Hinzu kommt, dass eine Chemotherapie mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Polyneuropathien und Einschränkungen der Knochenmarksfunktionen verbunden sein kann, die vor allem bei älteren Menschen ausgeprägter sind und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Bei 3-10% der Patienten führen die Toxizitäten einer Chemotherapie zum Tod, wobei besonders ältere Patienten davon betroffen sind.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine RCT für Avelumab vor. Für die anderen in den Leitlinien empfohlenen, jedoch nicht zugelassenen PD-1/PD-L1-Inhibitoren liegt ebenfalls keine Evidenz aus randomisierten Studien vor. Für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab fehlen in der Publikation zu einer in der Literaturrecherche identifizierten einarmigen Studie wesentliche Informationen zu relevanten Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten (Ausmaß der Metastasierung, Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums, Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien),

die einen Vergleich mit der Population der Studie JAVELIN Merkel 200 erlauben würden. Angesichts dieser Einschränkungen bei der Bewertung der Vergleichbarkeit der Populationen sowie potenziellen Verzerrungen der Vergleiche auf Endpunktebene (Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen) wäre ein indirekter Vergleich zu Pembrolizumab nicht aussagekräftig. Die Ableitung des Zusatznutzens kann somit nur vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs und dem Schweregrad der Erkrankung erfolgen. Dafür stellt die Studie JAVELIN Merkel 200 die beste verfügbare Evidenz dar und muss für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

### ***Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Merkel 200***

Die Kaplan-Meier-Kurven für das in der Studie JAVELIN Merkel 200 beobachtete Gesamtüberleben weisen nach 16 bzw. 18 Monaten eine Plateaubildung auf und zeigen somit ein Langzeitüberleben (Patienten ohne Vorbehandlung: 60%-Überlebensrate nach 12 Monaten, 49% nach 24 Monaten und 46% nach 30 Monaten; Patienten mit Vorbehandlung: 50%-Überlebensrate nach 12 Monaten, 36% nach 24 Monaten und 32% nach 36 Monaten). Die explorative Auswertung des Gesamtüberlebens vom Mai 2019 für Patienten mit Vorbehandlung zeigt nach 42 Monaten immer noch eine Überlebensrate von über 30%. Somit steht Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom in Deutschland nun erstmals eine zugelassene, effektive Therapieoption, mit der ein Langzeitüberleben erreicht werden kann, zur Verfügung. Für einen erheblichen Teil der Patienten bedeutet die Therapie mit Avelumab eine bedeutende Verlängerung des Überlebens bei einer ansonsten außerordentlich schnell fortschreitenden und in ihrem Verlauf tödlichen Erkrankung.

Auch die Tumoransprechraten stellen eine klinisch relevante Verbesserung dar. Bis zum Datenschnitt am 02. Mai 2019 zeigten 16% der Patienten ohne Vorbehandlung ein komplettes Ansprechen und 23% ein teilweises Ansprechen, womit sich eine Objektive Ansprechraten von 39,7% (95%-KI: [30,7; 49,2]) ergibt. Unter den Patienten mit Vorbehandlung zeigten bis zum Datenschnitt am 14. September 2018 11% der Patienten ein komplettes Ansprechen und 22% ein teilweises Ansprechen; die Objektive Ansprechraten liegt damit bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]). Besonders die Dauer des Ansprechens ist dabei bemerkenswert. Für Patienten ohne Vorbehandlung wurde eine mediane Dauer des Ansprechens von 18,2 Monaten beobachtet. 66% der Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach einem Jahr und 45% nach 24 Monaten. Für Patienten mit Vorbehandlung liegt die mediane Dauer des Ansprechens bei 40,5 Monaten. Bei 71% der Patienten mit Vorbehandlung bestand das Ansprechen auch noch nach einem Jahr und bei 52% nach 36 Monaten. Hinzu kommt, dass die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen in beiden Populationen bei rund 30% liegt. Patienten, die ein Ansprechen zeigten, sprachen sehr schnell auf die Therapie mit Avelumab an (Median: 6 Wochen). Das mediane Progressionsfreie Überleben liegt bei Patienten ohne Vorbehandlung bei 4,1 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,1]) und bei Patienten mit Vorbehandlung bei 2,7 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,9]).

Avelumab erzielt seine Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine bedeutsame Beeinträchtigung der Patienten durch eine verschlechterte Symptomatik. Dementsprechend zeigten sich bei der EQ-5D VAS und den

Skalen des FACT-M (FACT-G Gesamtscore, Melanom Subskala, Melanom Operationsskala) sowie dem innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200 entwickelten FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore weder für Patienten ohne Vorbehandlung noch für Patienten mit Vorbehandlung wesentliche Veränderungen. Demnach wirken sich die unter einer Therapie mit Avelumab dokumentierten Nebenwirkungen nicht spürbar auf die Lebensqualität aus.

Das Ausmaß der in der Studie JAVELIN Merkel 200 beobachteten Unerwünschten Ereignisse ist im Einklang mit den bereits in früheren Datenschnitten beobachteten Unerwünschten Ereignissen und erscheint damit angesichts des metastasierten Stadiums sowie des hohen Alters der Patienten in einem zu erwartenden Bereich.

Das akzeptable Sicherheitsprofil von Avelumab wird auch von Daten der Phase-I-Basket-Studie EMR100070-001 mit über 1.750 Patienten mit soliden Tumoren, die mit Avelumab behandelt wurden, bestätigt. Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab ist zudem vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für Onkologen gut handhabbar.

Die EMA bestätigt Avelumab ein akzeptables und gut handhabbares Sicherheitsprofil. Maßnahmen zur Risikominimierung des Auftretens immunvermittelter Reaktionen wurden in den Risk-Management-Plan (RMP) aufgenommen. Zudem wurde, gemäß der Auflage der EMA, eine nicht-interventionelle Studie initiiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab nach der Marktzulassung unter realen Bedingungen im klinischen Alltag und auch bei nicht immunkompetenten Patienten beurteilen zu können. Der erste Progress Update Report zu dieser Studie wurde am 25. Februar 2020 an die EMA übermittelt.

### ***Zusammenfassung***

Mit Avelumab ist erstmals eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom in Deutschland zugelassen. Die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 zeigen für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit ein Langzeitüberleben. Ebenso bemerkenswert ist die lange Dauer des Ansprechens sowie das sehr schnelle Ansprechen der Patienten auf eine Therapie mit Avelumab. Bei guter Verträglichkeit und in Anbetracht des hohen therapeutischen Bedarfs bei einer ansonsten tödlich verlaufenden Erkrankung ergibt sich somit ein für die Patienten relevanter Zusatznutzen.

Bei der Bewertung des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass bis heute in Deutschland mit Ausnahme von Avelumab keine weiteren Therapien zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen sind. In Deutschland besteht somit immer noch ein hoher therapeutischer Bedarf bei einer nach wie vor sehr seltenen und tödlich verlaufenden Erkrankung.

Mit den Daten aus der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde die derzeit beste verfügbare Evidenz mit überzeugenden Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms vorgelegt.



In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Avelumab als erste und einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ein relevanter Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit der zVT wird ein in der Größenordnung **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avelumab im gesamten Anwendungsgebiet beansprucht.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Avelumab (Bavencio<sup>®</sup>) ist als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom sowie in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen.

Erstmals wurde Avelumab in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom am 18. September 2017 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leides (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999 zugelassen [1, 2]. Der Zusatznutzen von Avelumab für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom sowohl ohne als auch mit Vorbehandlung wurde durch den G-BA am 16. März 2018 als „nicht quantifizierbar“ bewertet [3].

Am 24. Oktober 2019 wurde Avelumab in der Kombination mit Axitinib von der Europäischen Kommission zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Aufgrund dieser Indikationserweiterung wurde der Orphan Drug Status von Avelumab bei der EMA zurückgegeben und Avelumab aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht [4]. Damit ist für den G-BA die formale Grundlage für eine Bewertung von Avelumab als Orphan Drug in der

Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V nicht mehr gegeben. Der pharmazeutische Unternehmer wurde daher am 18. Dezember 2019 vom G-BA aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Erhalt des Aufforderungsschreibens für diese Indikation Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Gemäß Aufforderungsschreiben ist somit ein Dossier zur Nutzenbewertung spätestens zum 01. April 2020 einzureichen [5].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung nach Aufhebung des Orphan Drug Status von Avelumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die Basis der Bewertung bilden die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200. Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT; Randomized Controlled Trial) für Avelumab oder für andere PD-1 (Programmierte Zelltod-Rezeptor 1; Programmed Cell Death 1 Protein)/PD-L1 (Programmierte Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death 1 Ligand)-Inhibitoren vorliegt, stellt dies die beste verfügbare Evidenz dar. Die Studie JAVELIN Merkel 200 wurde in einem zweiteiligen Design durchgeführt; es wurden Patienten ohne Vorbehandlung (Studienteil B) und Patienten mit Vorbehandlung (Studienteil A) im metastasierten Setting untersucht. Dieses Studiendesign wurde in enger Absprache mit der EMA entwickelt und führte zur Zulassung im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom. Gemäß Fachinformation wird Avelumab unabhängig von der Vorbehandlung eingesetzt. In der Folge ist für das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom ein Zusatznutzen abzuleiten, da für alle Patienten grundsätzlich eine Therapie mit Avelumab bzw. der zVT angezeigt ist.

### **Patientenpopulation**

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Eingeschlossen sind sowohl Patienten ohne Vorbehandlung als auch Patienten, die bereits eine Vorbehandlung erhalten haben.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist die Monotherapie mit Avelumab. Gemäß aktueller Fachinformation wird Avelumab einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 800 mg intravenös verabreicht. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis ein Progress der Erkrankung eintritt oder sie vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Patienten mit einer radiologischen Tumorprogression, die nicht mit einer bedeutsamen Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht, können die Behandlung weiterführen [6]. Das Ausbleiben einer bedeutsamen Verschlechterung wird definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie.

Die gemäß Fachinformation von Avelumab zugelassene Dosierung in der Indikation Merkelzellkarzinom beträgt 800 mg einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht [6]. Die zulassungsbegründende Studie JAVELIN Merkel 200 wurde 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 [7]. Basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen und Simulationen konnte das Dosierungsschema auf eine körperrgewichtsunabhängige 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 Körpergewicht-adjustierten Dosierung vor, so dass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema besteht [8]. 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

Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT anzusehen. Zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms empfehlen die deutsche S2k-Leitlinie und die amerikanische NCCN-Leitlinie die Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor [9, 10]. Jedoch besteht nur für Avelumab eine Zulassung in Europa. Nach Avelumab liegt die beste Evidenz im Anwendungsgebiet für Pembrolizumab vor. Zudem hatte sich der PD-1-Inhibitor, bis zur Zulassung von Avelumab, in der Versorgungsrealität zum Therapiestandard in Deutschland entwickelt. Über die anderen Vertreter der PD-1/PD-L1-Inhibitoren kann aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage keine Aussage über deren Verwendung im Versorgungsalltag getroffen werden. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

### 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, der Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen, bestimmt [11]. Dementsprechend werden die folgenden Endpunktkategorien und Endpunkte berücksichtigt:

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

Weitere Details zu den konkreten Endpunkten aus der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200, die in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt werden, sowie deren Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5 beschrieben.

### Studientypen

Die Zulassung von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf Basis der Studie JAVELIN Merkel 200. In Ermangelung vergleichender RCT zu Avelumab im Anwendungsgebiet werden Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe eingereicht, d. h. die Evidenz dieser einarmigen Studie.

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

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

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

Die für die Identifizierung relevanter Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden nachfolgend in Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-6 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ohne Vorbehandlung)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>

	<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 zwei Wochen oder 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen <sup>a</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abweichende Dosierungen</li> <li>Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder Kombinationstherapien</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Pembrolizumab als geeignete Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes	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>

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<p>a: Die zugelassene Dosierung von Avelumab beträgt 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Alle zulassungsrelevanten klinischen Studien in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom wurden mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei 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 [8].</p> <p>b: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>	

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Vorbehandlung)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Avelumab (10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei Wochen oder 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen <sup>a)</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen</li> <li>• Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder Kombinationstherapien</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Pembrolizumab als geeignete Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes	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>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<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>

a: Die zugelassene Dosierung von Avelumab beträgt 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Alle zulassungsrelevanten klinischen Studien in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom wurden mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei 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 [8].

b: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ohne Vorbehandlung)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>



	<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 zwei Wochen oder 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen <sup>a)</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen</li> <li>• Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder Kombinationstherapien</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Keine Einschränkung	
	<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	Interventionelle prospektive klinische Studien	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> <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 TREND-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>

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<p>a: Die zugelassene Dosierung von Avelumab beträgt 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Alle zulassungsrelevanten klinischen Studien in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom wurden mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei 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 [8].</p> <p>b: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs.</p>	

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Vorbehandlung)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Avelumab (10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei Wochen oder 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen <sup>a)</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen</li> <li>• Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder Kombinationstherapien</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Keine Einschränkung	
	<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>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	Interventionelle prospektive klinische Studien	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> <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 TREND-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 zwei Wochen. Alle zulassungsrelevanten klinischen Studien in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom wurden mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle zwei 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 [8].</p> <p>b: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs.</p>		

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Patienten ohne Vorbehandlung)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Pembrolizumab als geeignete Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abweichende Dosierungen</li> <li>Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder Kombinationstherapien</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Keine Einschränkung	
	<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 Kategorie
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	Interventionelle prospektive klinische Studien	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> <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>a</sup> etc.) verfügbar, das den Kriterien des TREND-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: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs.</p>		

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Patienten mit Vorbehandlung)

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Pembrolizumab als geeignete Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen</li> <li>• Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder Kombinationstherapien</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Keine Einschränkung	
	<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 Kategorie
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	Interventionelle prospektive klinische Studien	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> <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>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag <sup>a</sup> etc.) verfügbar, das den Kriterien des TREND-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: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs.</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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird auf der internetbasierten Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) in den vorgegebenen Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Hierbei wird für jede Datenbank eine individuell adaptierte Suchstrategie konzipiert und diese separat angewandt. Jede Suchstrategie wird darauf optimiert, möglichst alle in der jeweiligen Datenbank zum Recherchezeitpunkt verfügbaren relevanten Publikationen zum zu bewertenden Arzneimittel Avelumab bzw. zur zVT innerhalb des Anwendungsgebiets metastasiertes Merkelzellkarzinom zu identifizieren. Bei den Suchstrategien werden keine Filter oder andere Einschränkungen eingesetzt. Die Identifizierung der geeigneten Publikationen erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über das in Abschnitt 4.2.3.5 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 in den Abschnitten 4.3.1.1.2 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.2 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

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

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

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

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



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, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und der International Clinical Trials Registry Plattform (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 ClinicalTrials.gov sowie im EU-CTR und ICTRP mittels einer individuell optimierten Suchstrategie lediglich nach Avelumab bzw. Synonymen gesucht. Bei der Suche nach der zVT wird in diesen Studienregistern ausschließlich nach der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom 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 die in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Selektion.

Zusätzlich wird in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA, im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie in den Datenbanken entsprechender anderer pharmazeutischer Unternehmer gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden (siehe Abschnitte 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3).

Die verwendeten Suchstrategien und die damit erzielten Trefferzahlen der Studienregister werden in Anhang 4-B dokumentiert. Eine Dokumentation der Suchstrategien in den Studienergebnisdatenbanken ist nicht gefordert. Die Ergebnisse der Suchen in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken werden in den Abschnitten 4.3.1.1.3 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.2 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Webseite des G-BA wird unter den Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]-Nutzenbewertungen, G-BA-Beschlüsse, Tragende Gründe, Zusammenfassende Dokumentationen) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden (siehe Abschnitte 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3).

Eine Dokumentation der Suchstrategien ist nicht gefordert. Die Ergebnisse der Suchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.4 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.4 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

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

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

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 Bewertung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten. Die verwendeten Nachweise werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Generell führt das Fehlen einer Kontrollgruppe zur Herabstufung der Bewertung der Aussagekraft. Um dieser methodischen Schwäche des einarmigen Settings zu entgegnen, wurde die vorgelegte Studie JAVELIN Merkel 200 in einem zweiteiligen Design durchgeführt, so dass die Ergebnisse der beiden Studienteile zur gegenseitigen Überprüfung der Robustheit herangezogen werden können. Bei der Bewertung der Aussagekraft und des Verzerrungspotenzials ist daher der konfirmatorische Charakter der Studienergebnisse der beiden Studienteile zu berücksichtigen [12]. Da jedoch gemäß den Vorgaben der Modulvorlage eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien nicht gefordert ist, wird dementsprechend darauf verzichtet.

## **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>3</sup>. Die

---

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</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.*

Design und Methodik nicht-randomisierter Studien werden gemäß den Anforderungen des TREND-Statements Item 1-12 beschrieben. Der Patientenfluss der Studie JAVELIN Merkel 200 wird grafisch mittels Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

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

---

<sup>4</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>5</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.

Die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier basiert auf der einarmigen Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200. Die Studienergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

### **Charakteristika der Studienpopulation**

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 werden folgende Baseline-Charakteristika berücksichtigt:

- Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und Alterskategorien, Gewicht, Body Mass Index [BMI], ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, gepoolte geografische Region)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Tumormerkmale (Lage des Primärtumors, Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, Krankheitslast zu Studienbeginn [Summe des längsten Durchmessers], Zeit seit Erstdiagnose, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase, Zeit seit letzter Progression vor Studieneinschluss, viszerale Metastasen zu Studienbeginn, PD-L1-Expressionsstatus  $\geq 1\%$  und Merkelzell-Polyomavirus [MCPyV; Merkel Cell Polyomavirus])

Zusätzlich wird zur Beschreibung der Population der Patienten mit Vorbehandlung die Art der Vorbehandlung sowie die Anzahl der Vorbehandlungen (Therapielinien) im metastasierten Setting berichtet.

Ergänzend werden die Anteile der Patienten, die die Therapie und/oder die Studie vorzeitig beendet haben (mit Angabe der Gründe für ein vorzeitiges Therapie- oder Studienende), die innerhalb der Nachbeobachtungsdauer der Studie verabreichten Folgetherapien nach der Therapie mit Avelumab sowie Behandlungs- und Beobachtungsdauer dargestellt.

### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Folgende Endpunkte der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 werden bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]-Kriterien Version 1.1)
  - Tumoransprechen (nach RECIST-Kriterien Version 1.1)
    - Bestes Gesamtansprechen
    - Objektive Ansprechrare
    - Zeit bis zum Ansprechen
    - Dauer des Ansprechens

- Dauerhafte Ansprechrate (definiert über eine Ansprechdauer von  $\geq 6$  Monaten)
  - Patientenberichteter Fragebogen zur Symptomatik: EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FACT-M
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse insgesamt
    - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
    - Zum Therapieabbruch führende Unerwünschte Ereignisse
    - Schwere Unerwünschte Ereignisse (definiert als Unerwünschte Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
    - Nicht schwere Unerwünschte Ereignisse (definiert als Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
    - Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in schwerwiegend, schwer und nicht schwer)
    - Infusionsbedingte Reaktionen (insgesamt sowie unterteilt in schwerwiegend, schwer und nicht schwer)

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

### ***Gesamtüberleben***

#### *Operationalisierung*

In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde das Gesamtüberleben definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod, unabhängig von der Todesursache. Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellten Analysen im vorliegenden Modul 4 entsprechen den im Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten Analysen und umfassen die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Überlebenszeit mit zugehörigem 95%-KI sowie Kaplan-Meier-Überlebensraten zu 3, 6, 12, 18, 24, 30 bzw. 36 und 42 Monaten nach Behandlungsbeginn.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

In Studien zu onkologischen Indikationen wird das Gesamtüberleben üblicherweise als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Tod durch jegliche Ursache definiert. Zur Demonstration eines klinischen Nutzens gilt das Gesamtüberleben als „Goldstandard“ [13,

14]. 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. Die durch diesen Endpunkt erfassbare Verlängerung des Überlebens stellt, gerade bei lebensbedrohenden Erkrankungen wie Krebs, ein herausragendes Therapieziel dar [15]. 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 [16, 17].

### ***Progressionsfreies Überleben***

#### *Operationalisierung*

Das Progressionsfreie Überleben wurde in der Studie JAVELIN Merkel 200 definiert als Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.

Zur Tumorbewertung wurde eine Computertomografie bzw. Magnetresonanztomografie der Tumoren zu Studienbeginn (Baseline) und den nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt. Zusätzlich wurde das Tumoransprechen fotografisch unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes erfasst. Die Scans wurden anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 [18] ausgewertet. Grundlage für die Bewertung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 bilden die zu Studienbeginn identifizierten messbaren Zielläsionen (bis zu fünf Zielläsionen, nicht mehr als zwei 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). Ein diagonaler Durchmesser von mindestens 10 mm an der längsten Stelle war erforderlich, damit eine Hautläsion als Zielläsion für die Erfassung des Ansprechens eingestuft werden konnte [19]. Von einer Progression wird gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20%igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, ausgegangen. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm zunehmen. Auch das eindeutige Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder das Erscheinen neuer Läsionen werden als Progression bewertet [18].

Da das Tumoransprechen oder die Progression einer Tumorerkrankung mittels bildgebender Verfahren von verschiedenen Prüfern unterschiedlich eingeschätzt werden kann und zusätzliche klinische Informationen die RECIST-Beurteilung beeinflussen können, wurde in der Studie JAVELIN Merkel 200 die Auswertung aller bildgebenden Endpunkte zum Tumoransprechen sowohl durch den Prüfer als auch durch ein IERC durchgeführt. Es werden, wie im SAP präspezifiziert, die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens mit zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley, sowie Kaplan-Meier-Raten des Progressionsfreien Überlebens zu 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten nach Behandlungsbeginn berichtet. Die Analyse basierend auf der



Bewertung des Prüfarztes wird im Rahmen der Nutzenbewertung als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

#### *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 Nachbeobachtungszeiten als der Nachweis von Effekten bei anderen Endpunkten [20, 21]. Die EMA und FDA tragen dem Rechnung, indem sie unter bestimmten Voraussetzungen die Erhebung von Parametern des Ansprechens, namentlich Progressionsfreies Überleben und/oder Krankheitsfreies Überleben auch als primäre Studienendpunkte befürworten [16, 17, 22, 23].

Das Merkelzellkarzinom stellt, insbesondere im metastasierten Stadium, eine Tumorerkrankung mit sehr schlechter Überlebensprognose dar (siehe Modul 3). Vor diesem Hintergrund liegt der Schwerpunkt der Empfehlungen aller aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet auf der Palliation, d. h. auf der *„aktiven, ganzheitlichen Behandlung von PatientInnen mit einer progredienten, weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer begrenzten Lebenserwartung zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf kurative Behandlung anspricht und die Beherrschung der Schmerzen, anderer Krankheitsbeschwerden, psychologischer, sozialer und spiritueller Probleme höchste Priorität besitzt“* (Definition der WHO [24], deutsch zitiert nach [25]). Ein wichtiges Ziel dieser Behandlungsmaßnahmen ist die Stabilisierung der Erkrankung und die Kontrolle des Tumors, die sich in dessen Ansprechen bzw. bei Versagen der Therapie im Ausbleiben desselben, dem Progress, widerspiegelt.

Das Merkelzellkarzinom nimmt in diesem Kontext, wie alle onkologischen Erkrankungen der Haut, eine Sonderstellung ein: In der überwiegenden Zahl der Fälle ist der Tumor bzw. eine Läsion hier gut sichtbar an der Hautoberfläche lokalisiert. Beim Merkelzellkarzinom betrifft dies vor allem sonnenexponierte Stellen wie Gesicht, Nacken und Arme (siehe Modul 3) [26]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da das Ansprechen einer Tumorerkrankung in klinischen Studien üblicherweise mittels bildgebender Verfahren erhoben bzw. dokumentiert und mittels standardisierter Kriterien (z. B. nach RECIST) evaluiert wird. Eine direkte Relevanz von auf bildgebenden Verfahren basierenden Endpunkten ist für die betroffenen Patienten in den meisten onkologischen Indikationen – insbesondere bei asymptomatischen Fällen – nicht sofort offensichtlich und wird oftmals in Zweifel gezogen. Diese Vorgehensweise führt dazu, dass Endpunkte wie das Progressionsfreie Überleben, die das Ansprechen abbilden, in der Regel nicht als patientenrelevant anerkannt werden. Grund hierfür ist, dass die hauptsächlich eingesetzten radiologischen Verfahren in der Lage sind, auch Veränderungen (bzw. das Ausbleiben von Veränderungen) von Tumoren abzubilden, die sich in der Regel (noch) nicht in einer spezifischen Änderung der Symptomatik niederschlagen und somit durch den Patienten nicht direkt wahrnehmbar sind. Dies wird mit nicht gegebener Patientenrelevanz gleichgesetzt [15]. Dabei wird jedoch nicht bedacht, 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. Eine für das Erreichen der Therapieziele wirkungsvolle Behandlung sollte wiederum als in hohem Maße patientenrelevant gelten. Bei Hautkrebskrankungen wie dem Merkelzellkarzinom ist hingegen ein Ansprechen der zumeist aggressiv wachsenden Tumoren auf eine Behandlung oftmals auch für die Betroffenen selbst ohne apparative Hilfsmittel sicht- und erfahrbar – und hat damit einen direkten Einfluss auf die psychoonkologische Be- bzw. Entlastung.

Das Progressionsfreie Überleben ist zudem 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 Krebskrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer 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 Ablaufes verbunden 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 [27]. 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 [28]. Etwa ein Drittel aller Krebspatienten leidet aufgrund der anhaltenden Furcht vor einer Progression ihrer Erkrankung bereits unter einer diagnostizierbaren Form einer mentalen Erkrankung [27]. Diese Belastung lässt sich durch den Befund eines Ansprechens des Tumors oder eine möglichst lang anhaltende Progressionsfreiheit abmildern. Erschwert wird die Situation im vorliegenden Fall dadurch, dass bislang neben Avelumab keine für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassenen Wirkstoffe auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zur Verfügung stehen. Seit dem Jahr 2016 hat sich die Behandlung mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren als Standardtherapie in Deutschland etabliert [29], jedoch ist in Deutschland nur Avelumab für das metastasierte Merkelzellkarzinom zugelassen (siehe Modul 3).

Zusammenfassend stellt das Progressionsfreie Überleben für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom einen unmittelbaren Nutzen 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.

### ***Tumoransprechen***

#### *Operationalisierungen*

In der Studie JAVELIN Merkel 200 basiert die Bewertung des Tumoransprechens auf der Bewertung der zu Studienbeginn mittels entsprechender radiologischer Untersuchungen identifizierten Zielläsionen sowie Nicht-Zielläsionen (einschließlich aufgrund ihrer Größe oder

Beschaffenheit nicht messbarer Läsionen, z. B. Hirnhautbefall, Aszites, Pleuraergüsse) und deren Beurteilung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 zu den nachfolgenden Untersuchungen [18].

Gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 wird ein komplettes Ansprechen als vollständiger Rückgang aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen sowie Reduzierung aller pathologisch vergrößerten Lymphknoten auf eine Normalgröße (Kurzachsendurchmesser <10 mm) definiert. Ebenfalls müssen alle erfassten Tumormarker-Werte im Normalbereich liegen. Ein teilweises Ansprechen stellt laut RECIST-Kriterien Version 1.1 eine mindestens 30%ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Behandlungsbeginn dar. Wie bereits weiter oben beschrieben, liegt eine Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20%igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, bei gleichzeitiger Zunahme der Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm oder bei Erscheinen neuer Läsionen vor. Bei einer stabilen Erkrankung schrumpft der Tumor weder ausreichend (um mehr als 30% der Summe der Durchmesser der Zielläsionen) noch nimmt die Summe der Durchmesser der Zielläsionen ausreichend zu (um mehr als 20%). Bei Patienten ohne Zielläsionen zu Studienbeginn wird das Tumorsprechen als kein komplettes Ansprechen/keine Progression beurteilt, sofern keine vollständige Rückbildung aller Nicht-Zielläsionen aber auch keine Progression vorliegt [18].

Für die Auswertung des Tumorsprechens können in einer klinischen Untersuchung anhand dieser Messungen verschiedene Parameter erhoben und bestimmt werden; in der Studie JAVELIN Merkel 200 waren dies die im Folgenden beschriebenen:

- *Bestes Gesamtansprechen:* Das Beste Gesamtansprechen wurde definiert als das bestätigte beste Ansprechergebnis, welches ein Patient zwischen dem Studienbeginn und einer dokumentierten Progression bei Berücksichtigung aller in diesem Zeitraum stattgefundenen Tumorkontrolluntersuchungen erreichte. Tumorevaluierungen, die nach dem Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie vorgenommen wurden, sind von der Bewertung ausgeschlossen. Das bestätigte beste Ansprechergebnis kann einem kompletten Ansprechen, einem teilweisen Ansprechen, einer stabilen Erkrankung, einer Progression oder keinem kompletten Ansprechen/keiner Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, entsprechen, wobei die Anforderungen zur Bestätigung des Ansprechergebnisses zu berücksichtigen sind. Demnach muss ein teilweises oder komplettes Ansprechen in einer Folgeuntersuchung, bestenfalls sechs Wochen nach der ersten Dokumentation des Ansprechens (entsprechend des regulären 6-wöchigen Untersuchungsrythmus), jedoch nicht früher als fünf Wochen nach der ersten Erfassung des Ansprechens, bestätigt werden. Ein teilweises Ansprechen kann auch zu einer späteren als der nächstfolgenden Tumorbewertung nach der ersten Dokumentation des Ansprechens bestätigt werden. Um als stabile Erkrankung in die Bewertung des Besten Gesamtansprechens einzugehen, muss eine stabile Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 für mindestens sechs Wochen seit Behandlungsbeginn vorliegen. Liegt eine Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 vor, die innerhalb von zwölf Wochen nach der ersten Gabe von Avelumab

beobachtet wurde, wird diese in der Auswertung des Besten Gesamtansprechens als Progression gewertet. Bei fehlender oder unvollständiger Bewertung der Zielläsionen ohne eindeutiges Fortschreiten der Nicht-Zielläsionen wird das Beste Gesamtansprechen als nicht auswertbar klassifiziert. Entsprechend der Präspezifizierung im SAP wird der Endpunkt deskriptiv basierend auf Inzidenzen dargestellt.

- *Objektive Ansprechrates:* Die Objektive Ansprechrates wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einem Besten Gesamtansprechen, das entweder als bestätigtes komplettes oder teilweises Ansprechen nach RECIST-Kriterien Version 1.1 bewertet wurde. Es wird, wie im SAP vorgesehen, mittels Clopper-Pearson-Methode das 95%-KI für die Objektive Ansprechrates berechnet und dargestellt.
- *Zeit bis zum Ansprechen:* Die Zeit bis zum Ansprechen wurde für Patienten mit einem bestätigten kompletten oder teilweisen Ansprechen nach RECIST-Kriterien Version 1.1 erhoben und definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten Dokumentation des Ansprechens, welches in einer Folgeuntersuchung bestätigt wurde. Entsprechend dem SAP werden Mittelwert, Standardabweichung sowie Median, Minimum und Maximum dargestellt.
- *Dauer des Ansprechens:* Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten mit einem bestätigten kompletten oder teilweisen Ansprechen nach RECIST-Kriterien Version 1.1 erhoben und definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Wie im SAP präspezifiziert werden die mediane Dauer des Ansprechens mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das zugehörige 95%-KI mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet; außerdem werden die Kaplan-Meier-Raten der Dauer des Ansprechens zu 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten nach Behandlungsbeginn dargestellt.
- *Dauerhafte Ansprechrates:* Die Dauerhafte Ansprechrates wurde definiert als der Anteil der Patienten relativ zur ITT-Population, die für mindestens sechs Monate ein bestätigtes komplettes oder teilweises Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 aufwiesen. Es wird, wie im SAP vorgesehen, mittels Clopper-Pearson-Methode das 95%-KI für die Rate des Dauerhaften Ansprechens berechnet und dargestellt.

Da das Tumorsprechen oder die Progression einer Tumorerkrankung mittels bildgebender Verfahren von verschiedenen Prüfern unterschiedlich eingeschätzt werden kann und zusätzliche klinische Informationen die RECIST-Beurteilung beeinflussen können, wurde in der Studie JAVELIN Merkel 200 die Auswertung aller bildgebend erhobenen Endpunkte zum Tumorsprechen sowohl durch den Prüfer als auch durch ein IERC durchgeführt. Die Analyse basierend auf der Bewertung des Prüfers wird im Rahmen der Nutzenbewertung als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

### *Patientenrelevanz und Validität*

Das Ansprechen eines Tumors auf eine Behandlung ist nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Bei dermatologischen Krebserkrankungen wird diese Relevanz nochmals dadurch unterstrichen, dass der Tumor – wie oben beim Progressionsfreien Überleben bereits erörtert – in der Regel sichtbar auf der Hautoberfläche lokalisiert ist. Veränderungen sind somit für die Betroffenen direkt sicht- bzw. erfahrbar. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Tumoransprechens und der daraus abgeleiteten Endpunkte gelten die gleichen Schlussfolgerungen, die bereits zum verwandten Endpunkt Progressionsfreies Überleben angeführt wurden.

Im Falle einarmiger explorativer Studien spricht sich das CHMP klar für die Erhebung der Objektiven Ansprechrates nach RECIST-Standards und unter externem Review als primären Endpunkt aus [23]. Die Empfehlungen der FDA gehen in dieselbe Richtung [16], was die Validität dieses Endpunkts unterstreicht.

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

#### *Operationalisierungen*

In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde die Symptomatik anhand der VAS des EQ-5D erfasst. Der Fragebogen sollte von den Patienten zum Zeitpunkt des Screenings, an Woche sieben und danach alle sechs Wochen während der Behandlungsphase (jeweils vor den Untersuchungen) und an der Visite zum Behandlungsende (28 bzw.  $30 \pm 5$  Tage nach der letzten Behandlung) ausgefüllt werden.

Im vorliegenden Modul 4 wird die EQ-5D VAS mittels MMRM-Analyse ausgewertet. Basierend auf einem linearen gemischten Modell wird der Least Squares (LS)-Mean Schätzer der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit zugehörigem 95%-KI zu jedem Erhebungszeitpunkt berechnet und sowohl tabellarisch als auch grafisch dargestellt. Das Modell umfasst als Kovariaten den Ausgangswert und die Visiten (als kategoriale Variable), welche als feste Effekte in das Modell eingehen. Zudem wird auf Basis eines Modells, welches ausschließlich den Ausgangswert als festen Effekt beinhaltet, ein Gesamt LS-Mean Schätzer mit zugehörigem 95%-KI für die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg berechnet. Hierzu wird ergänzend untersucht, ob sich der Gesamt LS-Mean Schätzer statistisch signifikant von Null unterscheidet und der p-Wert des entsprechenden t-Tests angegeben. In den Modellen wird die Regressionskonstante (Intercept) als zufälliger Effekt betrachtet.

Ergänzend wird die Rücklaufquote betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den der EQ-5D verfügbar ist. Dieser Anteil wird einmal bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in der Studie und einmal bezogen auf die Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden, berechnet. Dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden, wurde von allen Patienten erwartet, die die Behandlung noch nicht beendet hatten. Bei Patienten, die die Behandlung beendet hatten, wurde für die Wochen ein Fragebogen erwartet, in denen eine Visite hätte stattfinden

sollen (gemäß Visiten-Schema) und das Datum der Visite vor Behandlungsende lag. Lag das Behandlungsende mehr als 28 bzw.  $30 \pm 5$  Tage vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts, so wurde ebenfalls ein Fragebogen erwartet. Die Gründe für eine Nichtbeantwortung werden in Form von Häufigkeitstabellen in Anhang 4-I aufgelistet.

Die im SAP präspezifizierte deskriptive Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand des Mittelwertes wird ergänzend berichtet. Ebenso wird eine Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung ergänzend dargestellt. Unter einer definitiven Verschlechterung wird eine Verschlechterung auf der EQ-5D VAS um mindestens die Minimal Important Difference (MID) im Vergleich zum Ausgangswert verstanden, ohne dass bei einem weiteren Erhebungszeitpunkt eine Verbesserung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert auftritt. Liegen nach einer Verschlechterung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert aufgrund von Tod (innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) keine weiteren Daten vor, wird dies ebenfalls als definitive Verschlechterung gewertet. Es wird die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 7 Punkte mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer MID von 10 Punkten wird durchgeführt.

Die deskriptive Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand des Mittelwertes sowie die Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung werden in Anhang 4-I als supportive Analysen abgelegt.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Symptome sind in der Regel durch den Patienten erfahrbare, negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die durch die Erkrankung selbst, 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. Während 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 EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes generisches Instrument zur Unterstützung gesundheitsbezogener Erhebungen. Er besteht aus zwei Komponenten: Zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten fünf verschiedene Aspekte ihres Gesundheitszustands (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen) bewerten und zum anderen aus einer VAS zur Selbstbewertung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustands [30]. 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 [31]. In vergangenen onkologischen Bewertungen, so auch in der ersten Bewertung von Avelumab, wurde die EQ-5D VAS als Methode zur Messung des

Gesundheitszustands vom G-BA akzeptiert und als patienten- und bewertungsrelevanter Endpunkt einbezogen [32, 33]. Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung basierend auf einer MID von 7 Punkten sowie einer MID von 10 Punkten werden vom G-BA regelmäßig im Beschluss abgebildet (z. B. im Verfahren zur Neubewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des Melanoms [33]).

## **FACT-M**

### *Operationalisierungen*

In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-M Fragebogens erhoben. Der Fragebogen sollte von den Patienten zum Zeitpunkt des Screenings, an Woche sieben und danach alle sechs Wochen während der Behandlungsphase (jeweils vor den Untersuchungen) und an der Visite zum Behandlungsende (28 bzw.  $30 \pm 5$  Tage nach der letzten Behandlung) ausgefüllt werden. Neben den bekannten und etablierten Subskalen des FACT-M wurden innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200 zwei weitere, für das Merkelzellkarzinom spezifische Subskalen aus den Items des Fragebogens entwickelt: Die Subskalen Körperliche Funktion und Psychologischer Impact umfassen je sechs Items und bilden zusammen den FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore. Anhand der Merkelzellkarzinom-spezifischen Subskalen und dem daraus gebildeten Summenscore sollen die besonderen Aspekte der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Merkelzellkarzinom abgebildet werden [34].

Im vorliegenden Modul 4 wird der FACT-M mittels MMRM-Analysen ausgewertet. Basierend auf einem linearen gemischten Modell wird der LS-Mean Schätzer der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit zugehörigem 95%-KI zu jedem Erhebungszeitpunkt berechnet und sowohl tabellarisch als auch grafisch dargestellt. Das Modell umfasst als Kovariaten den Ausgangswert und die Visiten (als kategoriale Variable), welche als feste Effekte in das Modell eingehen. Zudem wird auf Basis eines Modells, welches ausschließlich den Ausgangswert als festen Effekt beinhaltet, ein Gesamt LS-Mean Schätzer mit zugehörigem 95%-KI für die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg berechnet. Hierzu wird ergänzend untersucht, ob sich der Gesamt LS-Mean Schätzer statistisch signifikant von Null unterscheidet und der p-Wert des entsprechenden t-Tests angegeben. In den Modellen wird die Regressionskonstante (Intercept) als zufälliger Effekt betrachtet. Aufgrund der inhaltlichen und mathematischen Verbundenheit der verschiedenen Scores werden für die Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich der FACT-G Gesamtscore, die Melanom Subskala sowie die Melanom Operationsskala berücksichtigt [32]. Daneben wird auch der FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore präsentiert. Da hierdurch die besonderen Aspekte der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten in der vorliegenden Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom abgebildet werden, wird auch der FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore als nutzenbewertungsrelevant erachtet. MMRM-Auswertungen aller weiteren Subskalen des FACT-M Gesamtscores und der Merkelzellkarzinom-spezifischen Subskalen Körperliche Funktion und Psychologischer Impact werden ergänzend berichtet und können Anhang 4-I entnommen werden.

Ergänzend wird die Rücklaufquote betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den der FACT-M verfügbar ist. Dieser Anteil wird einmal bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in der Studie und einmal bezogen auf die Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden, berechnet. Dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden, wurde von allen Patienten erwartet, die die Behandlung noch nicht beendet hatten. Bei Patienten, die die Behandlung beendet hatten, wurde für die Wochen ein Fragebogen erwartet, in denen eine Visite hätte stattfinden sollen (gemäß Visiten-Schema) und das Datum der Visite vor Behandlungsende lag. Lag das Behandlungsende mehr als 28 bzw.  $30 \pm 5$  Tage vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts, so wurde ebenfalls ein Fragebogen erwartet. Die Gründe für eine Nichtbeantwortung werden in Form von Häufigkeitstabellen in Anhang 4-I aufgelistet.

Die im SAP präspezifizierte deskriptive Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand des Mittelwertes wird ergänzend berichtet. Ebenso werden Analysen der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung ergänzend dargestellt. Unter einer definitiven Verschlechterung wird eine Verschlechterung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert verstanden, ohne dass zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt eine Verbesserung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert auftritt. Liegen nach einer Verschlechterung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert aufgrund von Tod (innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) keine weiteren Daten vor, wird dies ebenfalls als definitive Verschlechterung gewertet. Es wird die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener MID werden durchgeführt. Die in den Analysen im vorliegenden Modul 4 verwendeten MID wurden im Rahmen der Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften der Domänen des FACT-M in Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200, basierend auf den gepoolten Daten der beiden Studienteile, bestimmt. Zur Überprüfung der Robustheit der abgeleiteten MID wurden analoge Analysen auf Basis der Daten der Patienten des Studienteils A durchgeführt. Beide Ansätze zeigen vergleichbare Ergebnisse, welche sich auch mit den in der Literatur zu findenden MID decken (siehe Tabelle 4-7) [34, 35].

Tabelle 4-7: MID für den FACT-M sowie die Merkelzellkarzinom-spezifischen Skalen in der Studie JAVELIN Merkel 200 und in der Literatur berichtet

Subskala bzw. Gesamtscore	MID in der Literatur	MID in der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A	MID in der Studie JAVELIN Merkel 200 <sup>a</sup>
Körperliches Wohlbefinden	2 bis 3 <sup>b</sup>	1 bis 3	1 bis 3
Soziales und Familiäres Wohlbefinden	-	1 bis 3	1 bis 3
Emotionales Wohlbefinden	2 <sup>b</sup>	1 bis 3	1 bis 3
Funktionales Wohlbefinden	2 bis 3 <sup>b</sup>	2 bis 4	1 bis 4
FACT-G Gesamtscore	3 bis 7 <sup>b</sup>	4 bis 8	4 bis 9
Melanom Subskala	2 bis 4 <sup>c</sup>	2 bis 5	2 bis 5



Subskala bzw. Gesamtscore	MID in der Literatur	MID in der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A	MID in der Studie JAVELIN Merkel 200 <sup>a</sup>
Melanom Operationsskala	1 bis 2 <sup>c</sup>	2 bis 3	1 bis 3
FACT-M Gesamtscore	-	6 bis 13	5 bis 12
Körperliche Funktion	-	1 bis 3	2 bis 3
Psychologischer Impact	-	1 bis 3	1 bis 3
FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore	-	2 bis 5	2 bis 5

a: Die angegebenen MID wurden im Rahmen der Analyse der psychometrischen Eigenschaften der Domänen des FACT-M übergreifend auf Basis aller Patienten in der Studie JAVELIN Merkel 200 bestimmt. Analysen der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung werden, unter Verwendung der innerhalb der Studie abgeleiteten MID, für den FACT-G Gesamtscore, die Melanom Subskala und die Melanom Operationsskala sowie den FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore dargestellt.

b: [36]

c: [37]

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; MID: Minimal Important Difference.

Die deskriptive Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand des Mittelwertes sowie die Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung werden ausschließlich für den FACT-G Gesamtscore, die Melanom Subskala, die Melanom Operationsskala und den FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore berichtet und in Anhang 4-I als supportive Analysen abgelegt.

Anhand bestimmter Items des FACT-M können die patientenrelevanten Symptome Schmerzen (Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Schmerzen an meiner Melanom- oder Operationsstelle“, „Ich habe Schmerzen in meinen Knochen“, „Die Bewegung meines geschwollenen Bereichs ist schmerzhaft“) und Fatigue (Item „Ich fühle Müdigkeit“) abgebildet werden. Aufgrund ihrer Bedeutung für den Patienten erfolgt eine Darstellung dieser Items als supportive Analyse; es wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM (wie oben beschrieben) in Anhang 4-I dargestellt.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten umfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation insbesondere onkologischer Therapien dar. Die Erhebung der Lebensqualität zählt sowohl gemäß der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung. Damit ist die Gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden [11, 15].

Der FACT-M ist ein indikationsspezifisches Modul der Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Measurement-System Fragebögen, der zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit malignem Melanom entwickelt

wurde. Er setzt sich aus dem generischen Fragebogen FACT-G und einem indikationsspezifischen Erweiterungsmodul zusammen.

Der FACT-G umfasst vier Subskalen mit insgesamt 27 Items, anhand derer die Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen hinsichtlich des Körperlichen Wohlbefindens, des Sozialen und Familiären Wohlbefindens, des Emotionalen Wohlbefindens sowie des Funktionalen Wohlbefindens bewertet wird.

Das aus 24 Items bestehende Erweiterungsmodul wurde entwickelt und validiert, um spezifische Aspekte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim malignen Melanom zu erfassen [38, 39]. Im Detail beinhaltet das Erweiterungsmodul 20 Fragen zum körperlichen, drei Fragen zum emotionalen und eine Frage zum sozialen Wohlbefinden, welche in der Melanom Subskala und der Melanom Operationsskala zusammengefasst werden. Gemäß der FACT-M Scoring Leitlinie Version 4, ist die Melanom Operationsskala als eigenständige Skala zu betrachten und geht daher nicht in die Berechnung des FACT-M Gesamtscores ein [40], so dass sich der FACT-M Gesamtscore aus den erreichten Punkten des FACT-G und der Melanom Subskala errechnet.

Jedes Item ist vom Patienten anhand einer 0 bis 4 Punkte Likert-Skala (0=überhaupt nicht, 1=ein wenig, 2=mäßig, 3=ziemlich, 4=sehr) zu beurteilen. Die Einschätzung durch den Patienten bezieht sich auf die vergangenen sieben Tage und ein höherer Wert entspricht stets einer besseren Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Literatur werden für die Subskalen, sowie den FACT-G Gesamtscore und den FACT-M Gesamtscore unterschiedliche MID berichtet, wodurch sich jeweils eine Spanne möglicher in der Analyse zu verwendender Werte ergibt (siehe Tabelle 4-7) [36, 37]. Die innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200 abgeleiteten MID sind vergleichbar mit den in der Literatur zu findenden Werten und werden daher als geeignete Größen zur Bewertung einer klinisch relevanten Verschlechterung angesehen (siehe Tabelle 4-7) [35].

Aufgrund der Seltenheit des Merkelzellkarzinoms existieren bislang keine für diese Entität spezifischen Instrumente zur Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da das maligne Melanom dem Merkelzellkarzinom ähnlich ist und wie das Merkelzellkarzinom eine aggressive onkologische Hauterkrankung darstellt, die häufig mit Metastasen einhergeht, scheint der FACT-M Fragebogen grundsätzlich ein angemessenes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Merkelzellkarzinom darzustellen. Die im Rahmen der Studie JAVELIN Merkel 200 demonstrierten psychometrischen Eigenschaften der Domänen des FACT-M in Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom bestätigen die Annahme der klinischen Relevanz beim Merkelzellkarzinom [34, 35, 41]. Der G-BA stuft den FACT-M in seiner ersten Nutzenbewertung von Avelumab dementsprechend als geeignet ein, um die Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Merkelzellkarzinom zu messen und erkennt Patienten- sowie Nutzenbewertungsrelevanz des FACT-M Fragebogens in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom an [32].

## ***Unerwünschte Ereignisse***

### *Operationalisierung*

Die in der Studie JAVELIN Merkel 200 erhobenen Unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.1 kodiert und deren Schwere gemäß CTCAE Version 4 des National Cancer Institute (NCI) bewertet. Als Unerwünschtes Ereignis wurden jegliche Ereignisse betrachtet, die während der Behandlungsphase auftraten oder sich verschlechterten. Die Behandlungsphase umfasst in diesem Zusammenhang die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis Start einer neuen antineoplastischen Therapie minus ein Tag, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Auswertung der Unerwünschten Ereignisse erfolgt, wie im SAP präspezifiziert, deskriptiv anhand von Häufigkeitstabellen. Patienten, bei denen ein Unerwünschtes Ereignis während der Behandlungsphase mehr als einmal aufgetreten ist, werden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Dementsprechend wird bei der Berechnung der Häufigkeit der nicht schweren und der schweren Unerwünschten Ereignisse jeweils ausschließlich der höchste Schweregrad einbezogen.

Zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Avelumab stellen auch vorab definierte Gruppierungen von Unerwünschten Ereignissen eine wichtige Bewertungsgröße dar. Dazu wurden in der Studie JAVELIN Merkel 200 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse und Infusionsbedingte Reaktionen. Als Immuncheckpoint-Inhibitor stimuliert Avelumab das Immunsystem, was zu entzündlichen Nebenwirkungen führen kann, welche typisch für monoklonale Antikörper sind [42]. Auch Infusionsbedingte Reaktionen treten bei Therapien mit monoklonalen Antikörpern häufig auf und werden meist durch die Freisetzung von Zytokinen verursacht; in selteneren Fällen kann es auch zu allergischen Reaktionen kommen [43]. Die Betrachtung Immunvermittelter Unerwünschter Ereignisse und Infusionsbedingter Reaktionen ist daher begründet. In Absprache mit den Gesundheitsbehörden wurden die Kriterien zur Identifizierung Immunvermittelter Unerwünschter Ereignisse und Infusionsbedingter Reaktionen im Februar 2016 geändert. Zur Identifikation Immunvermittelter Unerwünschter Ereignisse werden zunächst präspezifizierte Preferred Terms (PT) selektiert, wobei nur solche in Betracht kommen, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis auftraten und nicht innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten wieder verschwunden waren. Basierend auf Fallbeschreibungen erfolgt anschließend eine Klassifizierung durch einen medizinischen Review. Auch Infusionsbedingte Reaktionen basieren auf präspezifizierten PT, welche nur dann tatsächlich als Infusionsbedingte Reaktion gewertet werden, wenn ihr Auftreten mit dem Zeitpunkt der Gabe der Studienmedikation in einem bestimmten zeitlichen Zusammenhang steht. Dazu werden die präspezifizierten PT in zwei Kategorien eingeteilt. PT der Kategorie Reaktionen werden als Infusionsbedingte Reaktionen gewertet, wenn sie am Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) oder am Folgetag auftreten. PT der Kategorie Symptome werden ausschließlich dann als Infusionsbedingte Reaktionen beurteilt, wenn sie am Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) auftreten und innerhalb von zwei Tagen nach ihrem Auftreten wieder verschwunden sind. Eine Übersicht der PT, die gemäß der

überarbeiteten Kriterien potenziell als Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis oder Infusionsbedingte Reaktion gewertet werden, ist in Anhang 4-G zu finden.

Zur Evaluierung des Sicherheitsprofils von Avelumab werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Häufigkeiten der Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse insgesamt, der schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse, der zum Therapieabbruch führenden Unerwünschten Ereignisse, der schweren Unerwünschten Ereignisse und der nicht schweren Unerwünschten Ereignisse sowie Häufigkeitsauswertungen der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, einschließlich einer Differenzierung in schwerwiegend, schwer und nicht schwer dargestellt.

Ergänzend werden die Häufigkeiten der Unerwünschten Ereignisse getrennt nach einzelnen Schweregraden (insgesamt sowie unterteilt in System Organ Class [SOC] und PT) sowie der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse getrennt nach einzelnen Schweregraden berichtet. Auch hier wird bei der Berechnung der Häufigkeiten ausschließlich der höchste Schweregrad berücksichtigt. Diese Auswertungen sind als supportive Analysen zu betrachten und finden sich in Anhang 4-I.

Weiterhin werden im Rahmen der Bewertung des Sicherheitsprofils von Avelumab im vorliegenden Modul 4 Auswertungen zu häufigen Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT berichtet. Häufige Unerwünschte Ereignisse umfassen sämtliche Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die den folgenden Kriterien entsprechen:

- SOC und PT für Unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten aufgetreten sind
- SOC und PT für schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten aufgetreten sind und
- SOC und PT für schwere Unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten aufgetreten sind.

Häufigkeitstabellen sämtlicher häufiger Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT gemäß oben beschriebenen Kategorien werden in Anhang 4-I als supportive Analysen abgelegt. Ebenfalls als supportive Analyse in Anhang 4-I zu finden, ist eine vollständige Auflistung aller Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten sowie deren Inzidenzen.

Ferner wird eine Analyse der Unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse und der schweren Unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse durchgeführt. Da in der Studie JAVELIN Merkel 200 bei der Erfassung der Unerwünschten Ereignisse die Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs mit der Grunderkrankung nicht vorgesehen war und eine nachträgliche Beurteilung als nicht sinnvoll erachtet wird, können lediglich zuvor genannte Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen, die dem PT Progression einer Erkrankung zugeordnet wurden, bereitgestellt werden. Hierzu finden sich Häufigkeitstabellen in Anhang 4-I, welche ebenfalls als supportive Analysen zu betrachten sind.

### *Patientenrelevanz und Validität*

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können. Dies kann unter anderem zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [15].

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. 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.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird lediglich eine Studie herangezogen und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt. Auf die Beschreibung der Methodik wird daher 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.

*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.*

---

<sup>7</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>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analyse zu untersuchen, werden für betreffende Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt und in Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen die Betrachtung der Prüfarzt-Bewertung (anstelle der IERC-Bewertung) präsentiert.

Zusätzlich zu den beschriebenen Sensitivitätsanalysen werden in Anhang 4-I des Moduls noch weitere supportive Analysen dargestellt. Diese Analysen dienen nicht der Untersuchung der Robustheit der Analyse. Stattdessen bezwecken diese Analysen die Bereitstellung unterstützender Informationen oder ihre Darstellung erfolgt, um den Anforderungen der Modulvorlagen zu entsprechen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand von Subgruppenanalysen untersucht werden. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG soll dies auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden [15]. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt (Behandlungsunterschied zwischen zwei Gruppen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Bei einer nicht kontrollierten Studie ist eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken jedoch nicht möglich. Daher können im vorliegenden Modul 4 keine Interaktionstests durchgeführt werden. Konsistente Ergebnisse hinsichtlich prognostischer Faktoren über Subgruppen hinweg sind allerdings positiv zu werten.

Da die vorgelegte Studie nicht für Subgruppenanalysen gepowert war, sind alle Subgruppenanalysen als explorativ anzusehen. Im vorliegenden Modul 4 werden die Subgruppen dargestellt, die im Zusammenhang mit der Indikation und dem Wirkstoff als bedeutsam erachtet werden. Subgruppenanalysen werden für die relevanten Analysen (nicht für Sensitivitätsanalysen) aller Endpunkte durchgeführt, sofern jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Die in Tabelle 4-8 zusammengefassten Faktoren werden als relevant in der vorliegenden Indikation erachtet.

Tabelle 4-8: Berücksichtigte Subgruppenanalysen

Subgruppenfaktor	Individuelle Subgruppen <sup>a</sup>
Geschlecht	Männlich Weiblich
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre
Geografische Region	Nordamerika Europa Rest der Welt
Krankheitslast zu Studienbeginn	Summe des längsten Durchmessers ≤Median Summe des längsten Durchmessers >Median Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn	Ja Nein



Subgruppenfaktor	Individuelle Subgruppen <sup>a</sup>
PD-L1-Expressionstatus $\geq 1\%$	Positiv Negativ Nicht auswertbar
MCPyV-Status	Positiv Negativ Nicht auswertbar
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung <sup>b</sup>	1 $\geq 2$
a: Die im vorliegenden Modul 4 betrachteten Trennpunkte entsprechen den Präspezifizierungen in der vorgelegten Studie. b: Subgruppenanalysen werden nur für Studienteil A, der Patienten mit Vorbehandlung einschließt, durchgeführt. Abkürzungen: MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.	

Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie wird auf die Subgruppenanalyse nach einzelnen Ländern und Zentren verzichtet, stattdessen wird eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region betrachtet. Sämtliche betrachtete Trennpunkte entsprechen der Präspezifizierung in der vorgelegten Studie.

Die Wahl der zusätzlich zu den in den Modulvorlagen vorgegebenen Subgruppen wird wie folgt begründet:

### Viszerale Metastasen zu Studienbeginn

Die Ausbildung von Fernmetastasen, die über den Befall von Lymphknoten oder anderen Hautstellen hinausgeht und sich auf (viszerale) Organe wie Lunge, Leber oder das Gehirn erstreckt, ist einer der Hauptfaktoren für den letztendlich tödlichen Ausgang bei anderen Krebsformen und gilt somit als negativer prognostischer Faktor [44-46].

### PD-L1-Expressionsstatus $\geq 1\%$

Der Wirkmechanismus von Avelumab besteht in einer Bindung an den von Tumorzellen exprimierten Liganden PD-L1. Dadurch wird die Bindung von PD-L1 an PD-1-Rezeptoren an der Oberfläche von T-Zellen verhindert und somit letztlich die antitumorale Aktivität der T-Zellen gesteigert (siehe Modul 2). Es liegt somit nahe, dass die Wirksamkeit von Avelumab davon beeinflusst werden könnte, in welchem Ausmaß PD-L1 auf den Tumorzellen der behandelten Patienten exprimiert wird.

### MCPyV-Status

In 70-85% aller Merkelzellkarzinome ist das MCPyV in den Tumorzellen nachweisbar [47-49]. Aufgrund des häufigen Vorkommens des MCPyV sowie der Tatsache, dass das Virusgenom häufig in die Desoxyribonukleinsäure (DNA; Deoxyribonucleic acid) der Tumorzellen integriert ist, gilt das MCPyV als ein relevanter Risikofaktor [50, 51]. In einer Studie mit Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab behandelt wurden, zeigten sich unterschiedliche T-Zell-Antworten abhängig vom Infektionsstatus mit dem MCPyV [52]. Daher wird der Effekt des Vorliegens oder

Nichtvorliegens einer Infektion mit dem MCPyV auf die Wirksamkeit von Avelumab im Rahmen einer Subgruppenanalyse untersucht.

### **Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung**

Der Wechsel von einer (systemischen) Therapie auf eine andere erfolgt im Rahmen der Behandlung einer Krebserkrankung in der Regel dann, wenn die bisherige Therapie bezüglich der Therapieziele versagt (z. B. beim Auftreten eines Progresses) oder wenn schwerwiegende Verträglichkeitsprobleme auftreten (z. B. durch starke Toxizität einer Chemotherapie). Das metastasierte Merkelzellkarzinom weist beispielsweise bei der Erstbehandlung mit den früher üblicherweise verabreichten, nicht zugelassenen chemotherapeutischen Therapieregimen gute Ansprechraten auf, diese sind jedoch meist nur von kurzer Dauer [53-55]. Ab der Zweitlinie sinken die Ansprechraten dann deutlich [54-57]. Es ist somit von Interesse, inwiefern sich die Anzahl an Vorbehandlungen auch auf eine Therapie mit Avelumab auswirkt.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

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

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

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

---

<sup>13</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Auf eine Beschreibung der entsprechenden Methodik wird daher 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)

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegt keine RCT des pharmazeutischen Unternehmers vor.

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

Stand der Angaben in Tabelle 4-9 ist der 14. Januar 2020.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie*

*viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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

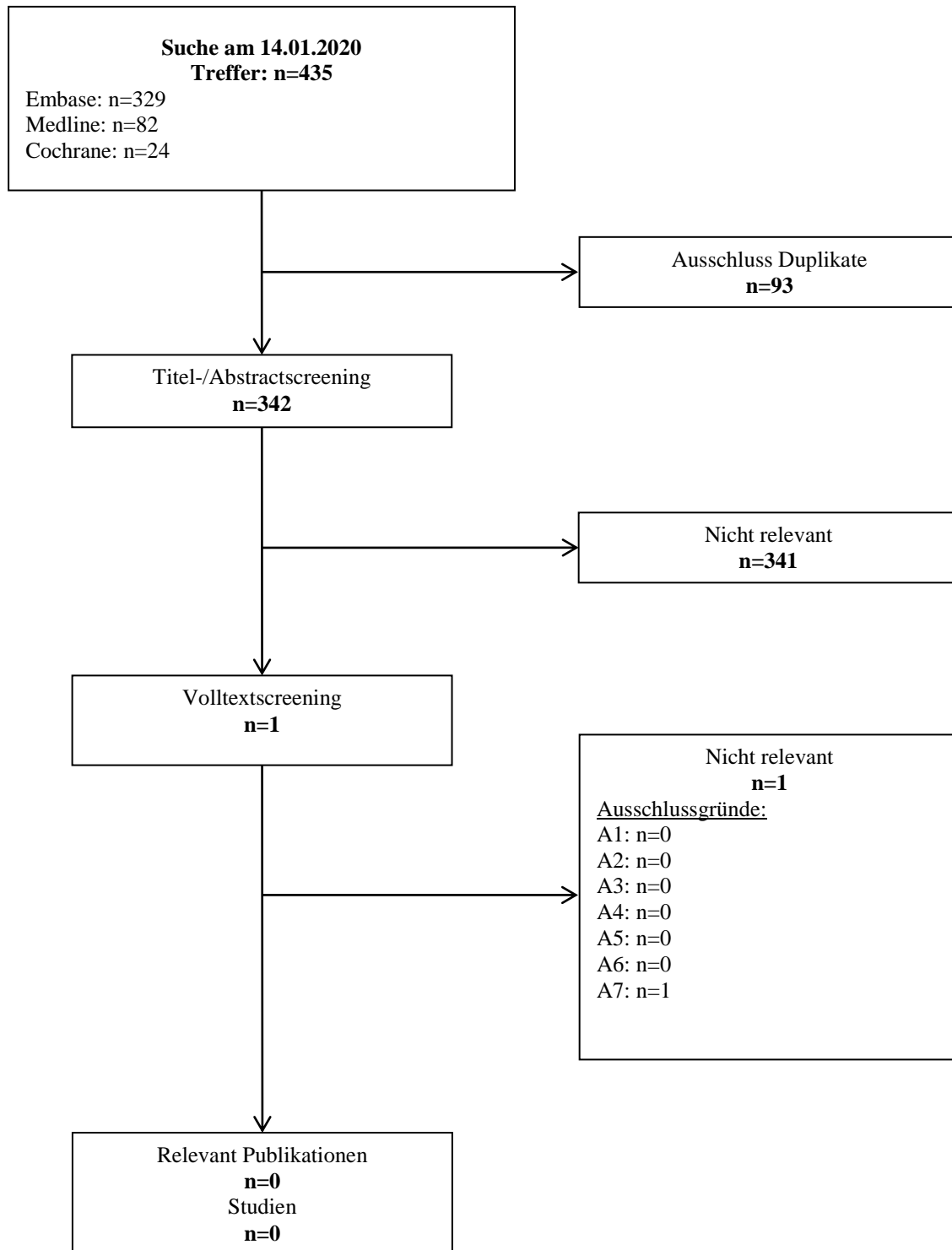


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten ohne Vorbehandlung



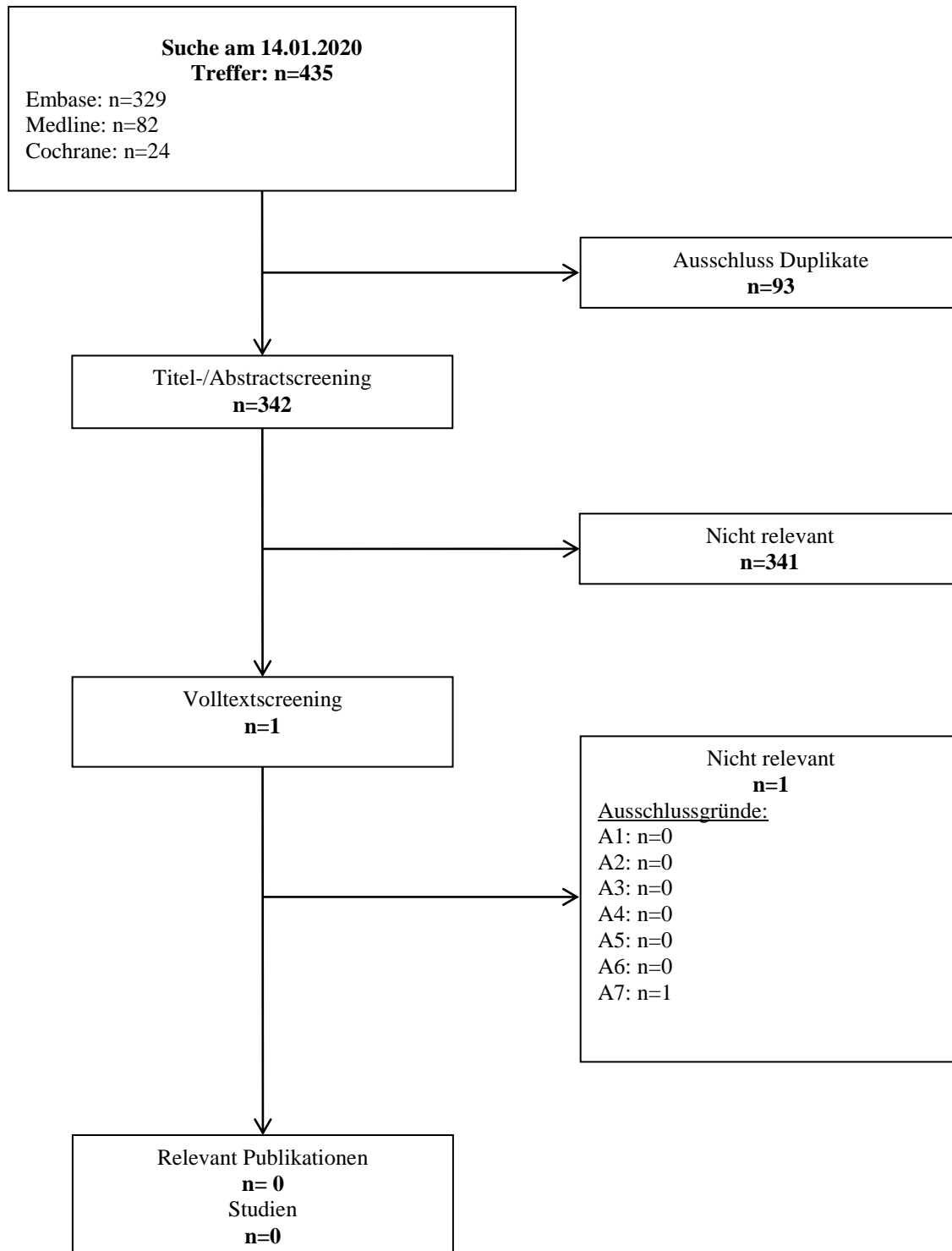


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten mit Vorbehandlung

Der Verlauf der am 14. Januar 2020 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT zu Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom ohne und mit

Vorbehandlung im metastasierten Setting ist in Abbildung 1 und Abbildung 2 dokumentiert. Es konnten keine entsprechenden Publikationen identifiziert werden.

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Die Registersuche nach RCT zu Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom ohne und mit Vorbehandlung im metastasierten Setting wurde am 14. Januar 2020 durchgeführt.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

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

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine RCT identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Seite des G-BA durchgeführt.

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

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.</p>						

Es konnte keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT identifiziert werden.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch*

*für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

<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> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>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>
Nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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

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

Es wurden keine RCT mit Avelumab im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert.

#### 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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 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	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von



und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*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 <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

<sup>16</sup> unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.*

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.



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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*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 4-27: 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
Nicht zutreffend						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-29: 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		
Nicht zutreffend						

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

#### 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 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*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 4-32: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

*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.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>					
JAVELIN Merkel 200, Studienteil B	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 31. März 2016 Geplantes Studienende: Mai 2024 <sup>a</sup>	Avelumab
100070- Obs001	nein (Beobachtungsstudie)	ja	abgeschlossen	Teil A: November 2004 – Juni 2015	Chemotherapie
MCC-TRIM	nein (PASS)	ja	laufend	Studienbeginn: Q1 2019 Geplantes Studienende: Q4 2024	Avelumab
<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>					
JAVELIN Merkel 200, Studienteil A	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 03. Juli 2014 Geplantes Studienende: Mai 2024 <sup>a</sup>	Avelumab
100070- Obs001	nein (Beobachtungsstudie)	ja	abgeschlossen	Teil A: November 2004 – Juni 2015 Teil B: November 2004 – Dezember 2015	Chemotherapie
MCC-TRIM	nein (PASS)	ja	laufend	Studienbeginn: Q1 2019 Geplantes Studienende: Q4 2024	Avelumab
a: Das Überlebens-Follow-up erfolgt für fünf Jahre nachdem der letzte Patient die Therapie beendet hat. Abkürzungen: PASS: Post-Authorization Safety Study.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 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 4-33 ist der 14. Januar 2020.

Tabelle 4-34: Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte der Studie JAVELIN Merkel 200

Datenschnitt	Zweck des Datenschnitts	
	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A
16. April 2015	-	Futility-Interimanalyse drei Monate nach Therapiebeginn des 20. Patienten
20. November 2015	-	Interimanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit sechs Monate nach Therapiebeginn des 56. Patienten
03. März 2016	-	Primäre Analyse sechs Monate nach Einschluss des letzten Patienten (6-Monate-Follow-up)
09. Juni 2016	-	Analyse ausgewählter Sicherheitsendpunkte als 90 Tage Update zu den Analyse vom 03. März 2016 (9-Monate-Follow-up)
03. September 2016	-	Explorative Analyse aller Endpunkte zwölf Monate nach Einschluss des letzten Patienten (12-Monate-Follow-up)
30. Dezember 2016	Interimanalyse drei Monate nach Therapiebeginn des 25. Patienten	-
24. März 2017	Explorative Analyse aller Endpunkte 13 Wochen nach Einschluss des 29. Patienten, im Rahmen der Beantwortung der Tag-180-Fragen an die EMA übermittelt	Explorative Analyse aller Endpunkte 18 Monate nach Einschluss des letzten Patienten (18-Monate-Follow-up), im Rahmen der Beantwortung der Tag-180-Fragen an die EMA übermittelt
26. September 2017	Explorative Analyse aller Endpunkte, im Rahmen des Renewal-Verfahrens an die EMA übermittelt	Explorative Analyse aller Endpunkte 24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten (24-Monate-Follow-up), im Rahmen des Renewal-Verfahrens an die EMA übermittelt
14. September 2018	7-Monate-Follow-up, im Rahmen des Renewal-Verfahrens an die EMA übermittelt	36-Monate-Follow-up, im Rahmen des Renewal-Verfahrens an die EMA übermittelt
02. Mai 2019	Primäre Analyse 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten (15-Monate-Follow-up), im Rahmen des Renewal-Verfahrens an die EMA übermittelt	Explorative Analyse des Gesamtüberlebens (44-Monate-Follow-up)
Abkürzungen: EMA: Europäische Zulassungsbehörde.		



Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Avelumab im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom wurden Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 03. September 2016 (nur Studienteil A), vom 24. März 2017 und vom 26. September 2017 eingereicht, so dass auf eine erneute Darstellung dieser Daten verzichtet wird [58, 59]. Als maßgeblich relevant für die Nutzenbewertung von Avelumab im vorliegenden Dossier wird für beide Studienteile der jeweils aktuellste Datenschnitt, zu dem eine vollständige Auswertung aller Endpunkte durchgeführt wurde, erachtet. Demzufolge wird für Studienteil B der prädefinierte Datenschnitt vom 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab herangezogen (primäre Analyse). Ergänzend wird der Datenschnitt vom 14. September 2018 in Anhang 4-H dargestellt, um die Entwicklung über die Zeit nachvollziehen zu können. Für Studienteil A stellt der Datenschnitt vom 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) die Grundlage zur Nutzenbewertung von Avelumab dar. Die Auswertung des Gesamtüberlebens für Studienteil A zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019 (44-Monate-Follow-up) war nicht vorab geplant und wurde ausschließlich zu explorativen Zwecken durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der beiden für Studienteil A letztverfügbaren Datenschnitte noch unter Behandlung standen (36-Monate-Follow-up: fünf Patienten unter Behandlung; 44-Monate-Follow-up: drei Patienten unter Behandlung), ist insbesondere für Endpunkte, deren Erhebung unter Behandlung vorgesehen ist, von einem sehr geringen Informationsgewinn auszugehen. Infolgedessen wurde auf eine vollständige Auswertung aller Endpunkte verzichtet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
100070-Obs001	Falsche Intervention
MCC-TRIM	Nicht interventionelle Kohortenstudie

#### **4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

*Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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

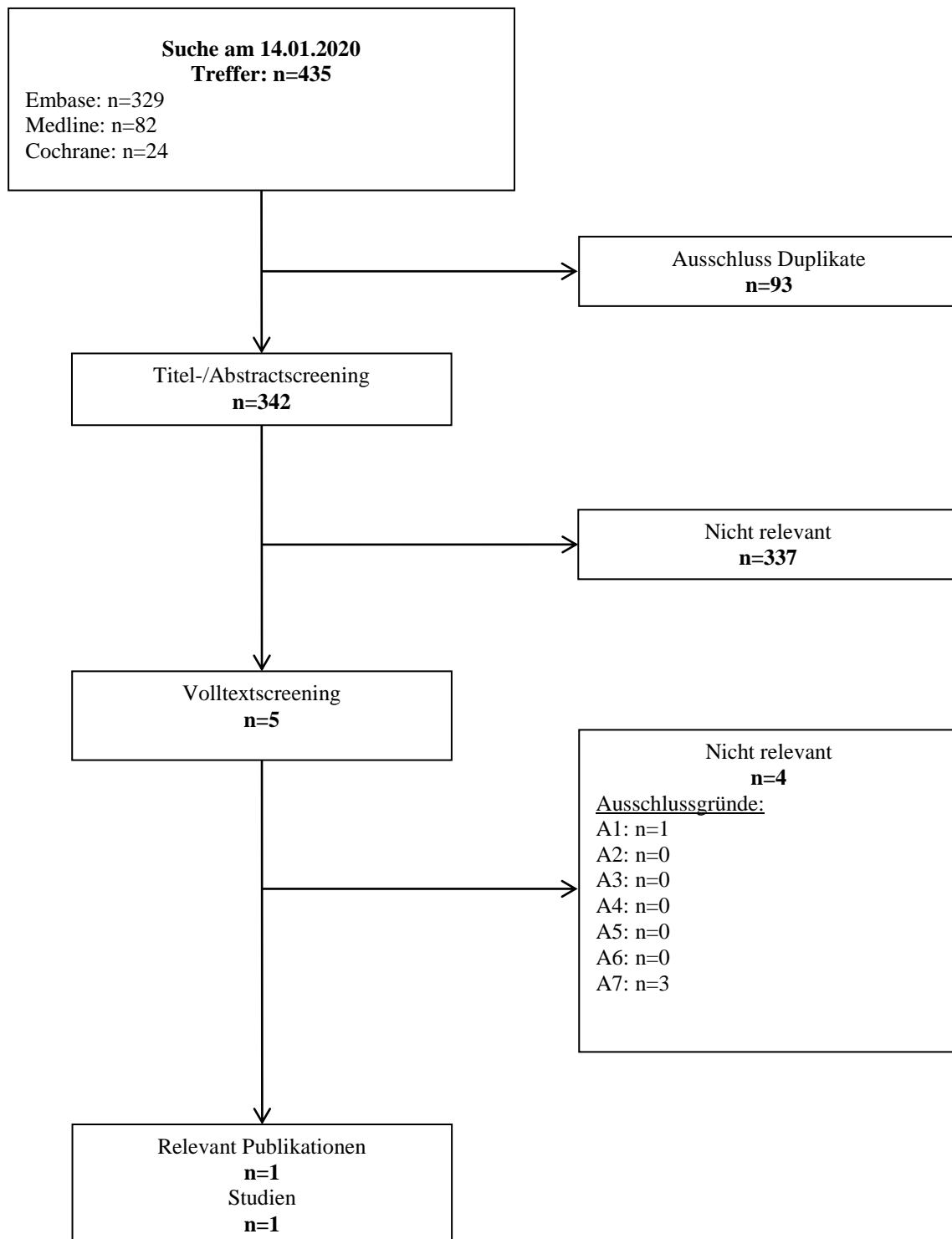


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten ohne Vorbehandlung

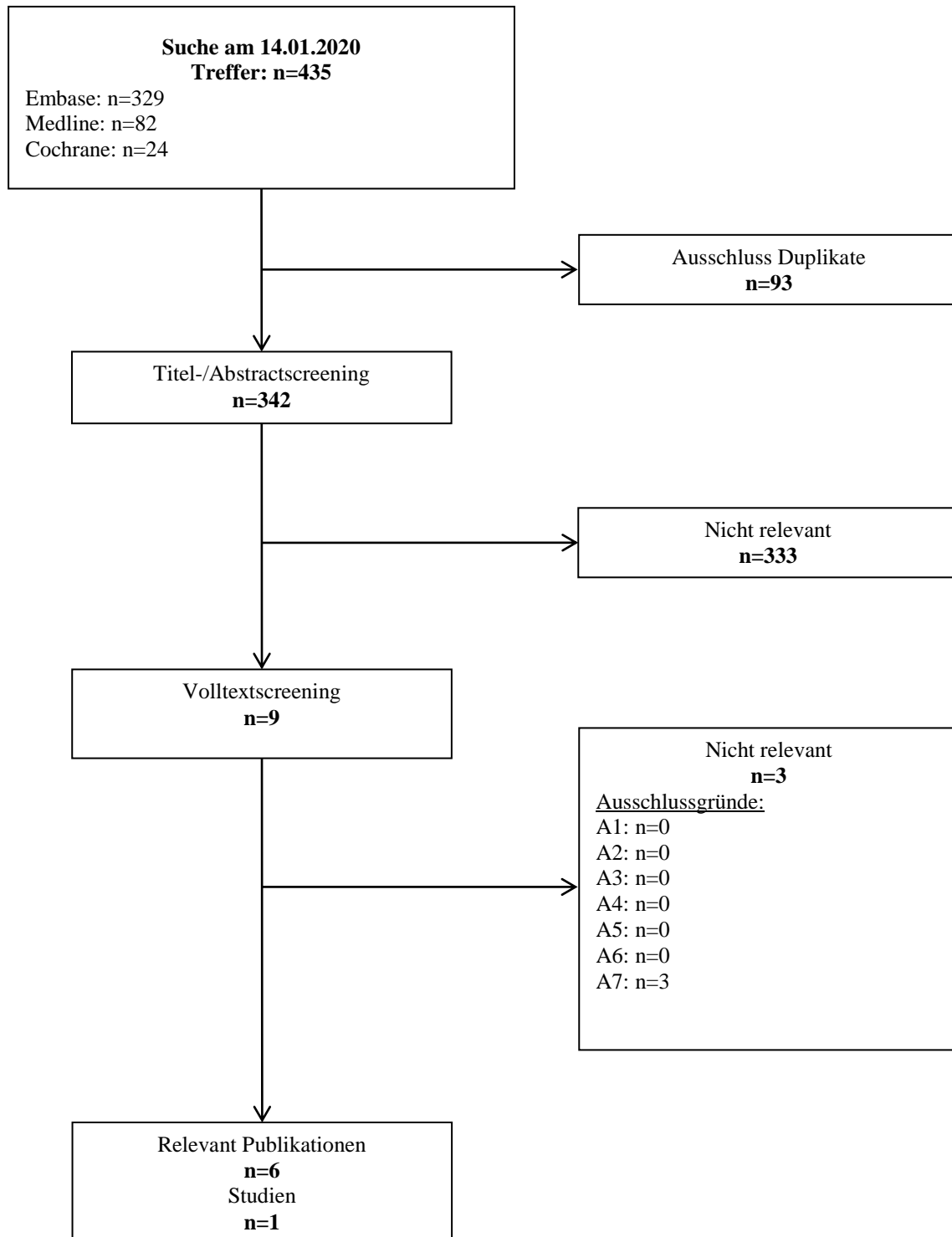


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab – Patienten mit Vorbehandlung

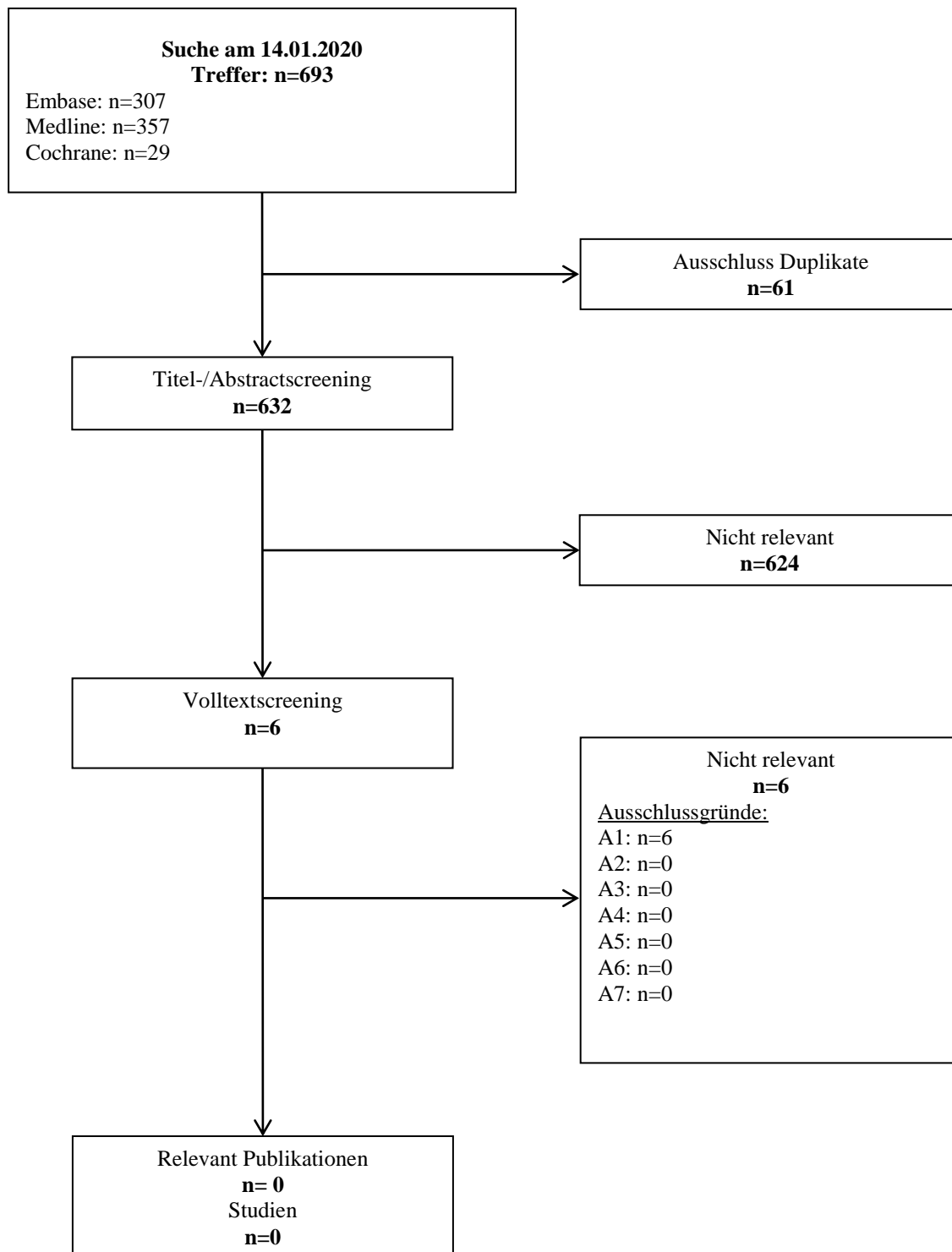


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten ohne Vorbehandlung

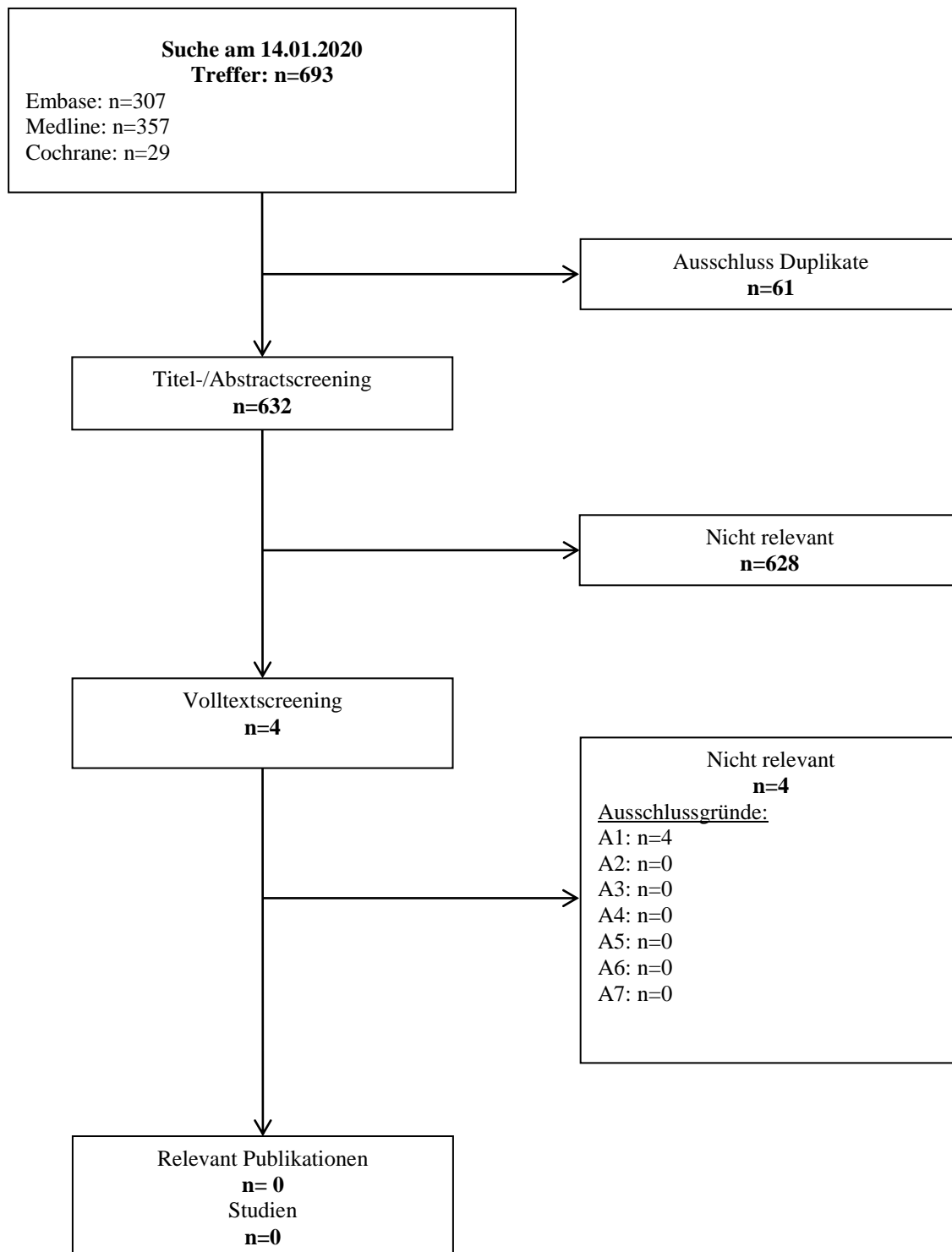


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten mit Vorbehandlung

Der Verlauf der am 14. Januar 2020 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen zu Avelumab bzw. der zVT beim metastasierten Merkelzellkarzinom ohne und mit Vorbehandlung im metastasierten Setting ist in Abbildung 4

bis Abbildung 7 dokumentiert. Für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab für Patienten ohne Vorbehandlung wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert; bei dieser handelt es sich um eine Publikation mit Resultaten aus Studienteil B der Studie JAVELIN Merkel 200 (Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting) [60]. Für Patienten mit Vorbehandlung wurden insgesamt sechs Publikationen identifiziert, welche alle Daten der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A präsentieren [61-66]. Bei der Suche nach weiteren Untersuchungen zur zVT wurde sowohl für Patienten ohne als auch mit Vorbehandlung keine relevante Publikation identifiziert. Für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab wurden zwar zwei Publikationen zur selben Studie mit Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung gefunden, jedoch mussten diese im nächsten Schritt wieder ausgeschlossen werden. In den Publikationen werden Ergebnisse der zugrundeliegenden Studie zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen sowie Unerwünschte Ereignisse berichtet. Eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie nicht durchgeführt. Da es in den Publikationen keine Informationen zum Ausmaß der Metastasierung (Anzahl und Art der befallenen Organe), zur Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums, zum Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und zu vorangegangenen Therapien gibt, ist eine abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht möglich [67, 68]. Ein indirekter Vergleich zu Pembrolizumab wäre demnach aufgrund der fehlenden Patientencharakteristika zum Krankheitsverlauf als nicht valide einzuschätzen. Dessen ungeachtet können zudem die Unterschiede in der Regelmäßigkeit der Visiten zur Tumorbewertung zu einer Verzerrung des Vergleichs hinsichtlich der Parameter des Ansprechens (Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen) führen. Angesichts der angeführten Einschränkungen bei der Bewertung der Vergleichbarkeit der Populationen sowie der potenziellen Verzerrungen der Vergleiche auf Endpunktebene, wäre ein indirekter Vergleich zu Pembrolizumab nicht aussagekräftig und wird daher nicht durchgeführt.

#### **4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeu- tischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>				
JAVELIN Merkel 200 (EMR 100070-003; NCT02155647)	Clinicaltrials.gov [69] WHO ICTRP [70] EU-CTR [71]	ja	ja	laufend
<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>				
JAVELIN Merkel 200 (EMR 100070-003; NCT02155647)	Clinicaltrials.gov [69] WHO ICTRP [70] EU-CTR [71]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation.				

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeu- tischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>				
Es wurden keine Studien identifiziert.				
<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>				
Es wurden keine Studien identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Stand der Angaben in Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 ist der 14. Januar 2020.



Außerdem wurde im AMIS und im Clinical Data Suchportal der EMA nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu den in der Literaturrecherche und Registersuche identifizierten Studie JAVELIN Merkel 200 zum zu bewertenden Arzneimittel Avelumab gesucht. Es wurde kein Eintrag mit Ergebnisbericht identifiziert.

Für die zVT wurde in der Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert. Dennoch wurde ergänzend nach der im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 im Volltext gesichteten und aufgrund unzureichender Angaben zur Population ausgeschlossenen Studie für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYNOTE-017; NCT02267603) im AMIS, im Clinical Data Suchportal der EMA und in der Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers (<https://www.merck.com/clinical-trials/index.html>) gesucht. Es wurden keine Einträge mit Ergebnisberichten identifiziert.

Die Suchen wurden am 14. Januar 2020 durchgeführt.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>				
JAVELIN Merkel 200	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-308) [58] G-BA-Nutzenbewertung [32] Amendement der G-BA-Nutzenbewertung [72]	Ja	Ja	Ja

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>				
JAVELIN Merkel 200	Dossier, Modul 4B (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-308) [59] G-BA-Nutzenbewertung [32] Amendement der G-BA-Nutzenbewertung [72]	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zVT

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>				
Es wurden keine Studien identifiziert.				
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>				
Es wurden keine Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

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

Stand der Angaben in Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 ist der 14. Januar 2020.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>						
JAVELIN Merkel 200 (EMR 100070-003; NCT02155647)	ja	ja	nein	ja [73-75]	ja [69-71]	[60]
<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>						
JAVELIN Merkel 200 (EMR 100070-003; NCT02155647)	ja	ja	nein	ja [76-81]	ja [69-71]	[61-66]
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschluss.</p>						

Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>						
Es wurden keine Studien identifiziert.						
<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>						
Es wurden keine Studien identifiziert.						
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.</p>						

#### 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.***

##### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
JAVELIN Merkel 200	Einarmig, zweiteilig, offen, multizentrisch, Phase-II	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (M1 oder Stadium IV) mit Vorbehandlung (Studienteil A) und ohne Vorbehandlung (Studienteil B)	<p><b><u>Studienteil A - Patienten mit Vorbehandlung:</u></b> n=88</p> <p><b><u>Studienteil B - Patienten ohne Vorbehandlung:</u></b> n=116</p>	<p><b><u>Screening:</u></b> Innerhalb von 18 Tagen vor der ersten Behandlung</p> <p><b><u>Behandlung:</u></b> Bis zum therapeutischen Versagen<sup>a</sup>, inakzeptabler Toxizität oder bei Auftreten eines anderen im Studienprotokoll aufgeführten Grunds für die Beendigung der Therapie (siehe Tabelle 4-43)</p> <p><b><u>Safety-Follow-up:</u></b> Zehn Wochen nach dem letzten Behandlungstag</p> <p><b><u>Nachbeobachtung:</u></b> Alle drei Monate</p> <p><b><u>Datenschnitte:</u></b> Siehe Tabelle 4-34</p>	<p><b><u>Studienteil A - Patienten mit Vorbehandlung:</u></b> <b><u>Ort:</u></b> 38 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Spanien, Schweiz, USA <b><u>Zeitraum:</u></b> 07/2014 - laufend; es werden keine Patienten mehr rekrutiert <b><u>Primäre Analyse:</u></b> 03/2016 <b><u>Geplantes Studienende:</u></b> 05/2024<sup>b</sup></p> <p><b><u>Studienteil B - Patienten ohne Vorbehandlung:</u></b> <b><u>Ort:</u></b> 46 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Spanien, USA</p>	<p><b><u>Studienteil A - Patienten mit Vorbehandlung:</u></b> <b><u>Primärer Endpunkt:</u></b> BOR (IERC) <b><u>Sekundäre Endpunkte:</u></b> Dauer des Ansprechens (IERC), PFS (IERC), OS, Ansprechrate nach sechs und zwölf Monaten, UE <b><u>Explorative Endpunkte:</u></b> u. a. BOR (Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (Prüfarzt), PFS (Prüfarzt), HRQoL (EQ-5D, FACT-M)</p> <p><b><u>Studienteil B - Patienten ohne Vorbehandlung:</u></b> <b><u>Primärer Endpunkt:</u></b> Dauerhafte Ansprechrate (Ansprechen ≥6 Monate; IERC) <b><u>Sekundäre Endpunkte:</u></b> BOR (IERC), Dauer des Ansprechens (IERC), PFS (IERC), OS, Ansprechrate nach sechs und zwölf Monaten, UE</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
					<u>Zeitraum:</u> 03/2016 – laufend, es werden keine Patienten mehr rekrutiert <u>Primäre Analyse:</u> 05/2019 <u>Geplantes Studienende:</u> 05/2024 <sup>b</sup>	<u>Explorative Endpunkte:</u> u. a. Dauerhafte Ansprechrate (Prüfarzt), BOR (Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (Prüfarzt), PFS (Prüfarzt), HRQoL (EQ-5D, FACT-M)
<p>a: Patienten konnten auch nach einer radiologischen Progression mit Avelumab weiter behandelt werden, sofern der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient davon profitiert.</p> <p>b: Das Überlebens-Follow-up erfolgt für fünf Jahr nachdem der letzte Patient die Therapie beendet hat. Aktuell sind noch Patienten unter Behandlung.</p> <p>Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>						

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Avelumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
JAVELIN Merkel 200	10 mg pro kg Körpergewicht i.v., verabreicht in einer ca. einstündigen Infusion (mindestens 50 bis maximal 80 Minuten Infusionsdauer) alle zwei Wochen	<p>Patienten wurden mit einem Antihistaminikum (H1-Blocker) und Paracetamol (Acetaminophen) etwa 30-60 Minuten vor jeder Dosis bzw. vor den ersten vier Infusionen<sup>a</sup> von Avelumab vorbehandelt (z. B. 25-50 mg Diphenhydramin und 650 mg Paracetamol i.v. oder als orales Äquivalent). Diese Vorgabe konnte aufgrund lokaler Behandlungsstandards und Richtlinien angepasst werden.</p> <p>Die Behandlung wurde bei klinischer Verschlechterung, inakzeptabler Toxizität oder bei Auftreten eines anderen im Studienprotokoll aufgeführten Grunds für die Beendigung der Therapie beendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapeutisches Versagen (Nach radiologischer Feststellung eines Progresses konnte der Patient mit Avelumab weiter behandelt werden, solange keine klinische Verschlechterung vorlag und der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient von der Weiterbehandlung mit Avelumab profitiert.)</li> <li>• Auftreten eines klinisch relevanten Ausschlusskriteriums, das die Sicherheit des Patienten beeinflusst (falls die Beendigung aus Sicht des Prüfarztes und/oder Sponsors als nötig erachtet wurde)</li> <li>• Therapeutisches Versagen, das die Verabreichung eines weiteren Arzneimittels erforderte</li> <li>• Nebenwirkung vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> oder wiederkehrende Nebenwirkung vom CTCAE-Grad 2<sup>b</sup></li> <li>• Auftreten eines UE, das zum Behandlungsabbruch führt</li> <li>• Auftreten einer Schwangerschaft</li> <li>• Verabreichung einer nicht erlaubten Begleittherapie, bei der im Studienprotokoll ein Behandlungsende vorgesehen ist</li> <li>• Mangelnde Compliance</li> </ul>
<p>a: Amendement 9 des Studienprotokolls vom 20. Oktober 2016</p> <p>b: Bei UE, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit Avelumab gesehen wurden, musste die Behandlung nicht abgebrochen werden.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i.v.: Intravenös; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		



Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	81 (69,8)	65 (73,9)
Weiblich	35 (30,2)	23 (26,1)
<b>Alter (Jahre)</b>		
n (fehlende Angabe)	116 (0)	88 (0)
Mittel (Std)	72,7 (10,28)	69,7 (10,71)
Median	74	72,5
Min; Max	41; 93	33; 88
<b>Alterskategorien, n (%)</b>		
<65 Jahre	22 (19,0)	22 (25,0)
≥65 Jahre	94 (81,0)	66 (75,0)
<b>Gewicht (kg)</b>		
n (fehlende Angabe)	116 (0)	88 (0)
Mittel (Std)	80,9 (17,14)	83,1 (19,15)
Median	78,8	82,9
Min; Max	41,8; 141,7	47,0; 153,1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n (fehlende Angabe)	112 (4)	87 (1)
Mittel (Std)	28,3 (5,11)	28,2 (6,03)
Median	27,2	27,5
Min; Max	19,1; 48,9	19,0; 56,2
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>		
Weiß	75 (64,7)	80 (90,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,7)	0
Asiatisch	3 (2,6)	3 (3,4)
Andere	0	1 (1,1)
Am Zentrum nicht erhoben	35 (30,2)	3 (3,4)
Unbekannt	1 (0,9)	1 (1,1)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
Nordamerika	29 (25,0)	51 (58,0)
Lateinamerika	0	0
Westeuropa	75 (64,7)	29 (33,0)
Osteuropa	0	0
Australien	9 (7,8)	5 (5,7)
Asien	3 (2,6)	3 (3,4)
Fehlende Angabe	0	0
<b>Gepoolte geografische Region, n (%)</b>		
Nordamerika	29 (25,0)	51 (58,0)
Europa	75 (64,7)	29 (33,0)
Rest der Welt	12 (10,4)	8 (9,1)
<b>ECOG-PS, n (%)</b>		
0	72 (62,1)	49 (55,7)
1	44 (37,9)	39 (44,3)
<b>Lage des Primärtumors, n (%)</b>		
Haut	104 (89,7)	67 (76,1)
Lymphknoten	1 (0,9)	12 (13,6)
Andere	0	2 (2,3)
Fehlende Angabe	11 (9,5)	7 (8,0)
<b>Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, n (%)</b>		
M0	0	0
M1	116 (100)	88 (100)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers in mm), n (%)</b>		
≤Median	57 (49,1)	39 (44,3)
>Median	55 (47,4)	38 (43,2)
Nicht bekannt/messbar	4 (3,4)	11 (12,5)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Zeit seit Erstdiagnose (Monate)</b>		
n (fehlende Angabe)	116 (0)	88 (0)
Mittel (Std)	18,2 (20,80)	27,9 (26,54)
Median	10,6	19,9
Min; Max	0,7; 120,9	2,9; 156,7
<b>Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (Monate)</b>		
n (fehlende Angabe)	116 (0)	88 (0)
Mittel (Std)	5,1 (7,29)	16,4 (21,14)
Median	2,2	10,2
Min; Max	0,4; 49,6	1,5; 156,7
<b>Zeit seit letzter Progression vor Studieneinschluss (Monate)</b>		
n (fehlende Angabe)	102 (14)	84 (4)
Mittel (Std)	1,4 (1,18)	1,6 (1,47)
Median	1,1	1,3
Min; Max	0,0; 6,2	0,1; 11,5
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn, n (%)</b>		
Ja	79 (68,1)	47 (53,4)
Nein	35 (30,2)	41 (46,6)
Fehlend	2 (1,7)	0
<b>PD-L1-Expressionsstatus <math>\geq 1\%</math>, n (%)</b>		
Positiv	21 (18,1)	57 (64,8)
Negativ	87 (75,0)	16 (18,2)
Nicht auswertbar	8 (6,9)	15 (17,0)
<b>MCPyV-Status, n (%)</b>		
Positiv	70 (60,3)	46 (52,3)
Negativ	37 (31,9)	31 (35,2)
Nicht auswertbar	9 (7,8)	11 (12,5)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Art der Vorbehandlung, n (%)</b>		
Chemotherapie für metastasierte Erkrankung	0	88 (100,0)
Chemotherapie für nicht-metastasierte Erkrankung	4 (3,4)	3 (3,4)
Hormonelle Therapie	0	1 (1,1)
Antikörpertherapie	0	1 (1,1)
Kinase Inhibitoren	0	3 (3,4)
Impfstoffe	0	0
Andere	1 (0,9)	4 (4,5)
Fehlende Angabe	1 (0,9)	0
<b>Anzahl der Vorbehandlungen (Therapielinien) im metastasierten Setting, n (%)</b>		
1	-	57 (64,8)
≥2	-	31 (35,2)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Max: Maximum; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; Std: Standardabweichung.		

Tabelle 4-45: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Patientendisposition, n (%)</b>		
Noch unter Therapie	26 (22,4)	5 (5,7)
Therapie vorzeitig beendet	90 (77,6)	83 (94,3)
Therapie vorzeitig beendet, aber noch unter Follow-up	26 (22,4)	22 (25,0)
Studie vorzeitig beendet	64 (55,2)	61 (69,3)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Therapie, n (%)</b>		
UE	23 (19,8)	10 (11,4)
Lost-to-Follow-up	1 (0,9)	1 (1,1)
Protokollverletzung	0	1 (1,1)
Tod	4 (3,4)	10 (11,4)
Krankheitsprogress	48 (41,4)	42 (47,7)
Einwilligungserklärung zurückgezogen	4 (3,4)	9 (10,2)
Andere Gründe	10 (8,6)	10 (11,4)
<b>Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie, n (%)</b>		
Lost-to-Follow-up	3 (2,6)	2 (2,3)
Tod	57 (49,1)	53 (60,2)
Einwilligungserklärung zurückgezogen	0	6 (6,8)
Andere Gründe	4 (3,4)	0
Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Tabelle 4-46: Folgetherapien innerhalb der Nachbeobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Folgetherapien, n (%)</b>		
Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben	40 (34,5)	24 (27,3)
Patienten, die mindestens eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben	40 (34,5)	23 (26,1)

Tabelle 4-47: Behandlungs- und Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Behandlungsdauer (Monate)<sup>a</sup></b>		
n (fehlende Angabe)	116 (0)	88 (0)
Mittel (Std)	9,7 (8,83)	9,7 (12,17)
Median	5,5	3,9
Min; Max	0,5; 35,4	0,5; 47,8
<b>Beobachtungsdauer (Monate)<sup>b</sup></b>		
n (fehlende Angabe)	116 (0)	88 (0)
Mittel (Std)	22,9 (6,09)	41,4 (3,14)
Median	21,2	40,8
Min; Max	14,9; 36,6	36,4; 49,7
a: Originalangabe in Wochen; Umrechnung: Monate = Wochen / 4,35		
b: Beobachtungsdauer in Monaten = (Datum des Datenschnitts – Datum der ersten Gabe von Avelumab + 1) / 30,4375		
Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; Std: Standardabweichung.		

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

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

### **Studiendesign**

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist eine einarmige, zweiteilige, offene, multizentrische Phase-II-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.

In Studienteil A wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Chemotherapielinie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten. In Studienteil B wurden Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die noch nicht mit einer systemischen Chemotherapie für das metastasierte Setting vorbehandelt wurden, eingeschlossen. Das zweiteilige Studiendesign verfolgt eine konfirmatorische Strategie, so dass die Ergebnisse der beiden Studienteile zur gegenseitigen Überprüfung der Robustheit herangezogen werden können, und worauf auch die Zulassung von Avelumab gründete<sup>18</sup>. Insbesondere stützen die letztverfügbaren Ergebnisse zu Studienteil B vom 02. Mai 2019 die bisher verfügbare Evidenz in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom und bestätigen weiterhin das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis im gesamten Anwendungsgebiet.

Patienten der Studie JAVELIN Merkel 200 erhielten Avelumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös über 60 Minuten (-10/+20 Minuten) einmal alle zwei Wochen. Die Behandlung wurde bis zum therapeutischen Versagen, Vorkommen inakzeptabler Toxizität oder Auftreten eines anderen im Studienprotokoll aufgeführten Grunds für die Beendigung der Therapie (siehe Tabelle 4-43) fortgeführt. Bei Therapieversagen (radiologischer Progress) konnten Patienten auch weiterhin mit Avelumab behandelt werden, sofern der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient davon profitiert.

#### ***Patienten ohne Vorbehandlung (JAVELIN Merkel 200, Studienteil B)***

Studienteil B der laufenden Studie JAVELIN Merkel 200 startete am 31. März 2016 mit dem Einschluss des ersten Patienten. Die Rekrutierung endete mit dem Einschluss des letzten Patienten am 02. Februar 2018. Wie im SAP geplant, wurde drei Monate nach Therapiebeginn des 25. Patienten eine Interimanalyse durchgeführt (Datenschnitt 30. Dezember 2016)<sup>19</sup>. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde eine explorative Analyse aller Endpunkte mit dem Datenschnitt 24. März 2017 durchgeführt und im Rahmen der Beantwortung der Tag-180-Fragen an die EMA übermittelt. Im Zuge des Renewal-Verfahrens erfolgte am 26. September 2017 ein weiterer Datenschnitt, welcher bei der EMA vorgelegt wurde. In einem weiteren Renewal-Verfahren wurde der Datenschnitt des 7-Monate-Follow-up vom 14. September 2018 an die EMA übermittelt. Am 02. Mai 2019, 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten, erfolgte der Datenschnitt für die primäre Analyse. Dieser Datenschnitt wurde ebenfalls an die EMA übermittelt. Eine Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte findet sich in Tabelle 4-34.

Sowohl der Datenschnitt vom 24. März 2017 also auch der Datenschnitt vom 26. September 2017 wurden im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Avelumab beim G-BA eingereicht. Im vorliegenden Modul 4 werden Daten des 7-Monate-Follow-up (Datenschnitt 14 September

---

<sup>18</sup> Das zweiteilige Studiendesign mit konfirmatorischem Ansatz wurde in Absprache mit der EMA entwickelt. Die Zulassung von Avelumab zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom erfolgte zunächst mit der Auflage, weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit nachzureichen. Studienteil B wird durch die EMA zur Erfüllung dieser Auflagen und damit als konfirmatorisch für die Zulassung im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom anerkannt.

<sup>19</sup> Gemäß SAP wurden in der Interimanalyse drei Teilmengen des FAS betrachtet: Patienten mit  $\geq 6$  Wochen Follow-up, Patienten mit  $\geq 3$  Monaten Follow-up und Patienten mit  $\geq 6$  Monaten Follow-up.

2018) sowie zum Datenschnitt der primären Analyse vom 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) vorgelegt; der Datenschnitt vom 02. Mai 2019 wird als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet. Die Analysen zum Datenschnitt vom 14. September 2018 sind Anhang 4-H zu entnehmen und dienen als ergänzende Information und dazu, die Entwicklung der Ergebnisse über die Zeit nachvollziehen zu können.

### ***Patienten mit Vorbehandlung (JAVELIN Merkel 200, Studienteil A)***

Studienteil A der laufenden Studie JAVELIN Merkel 200 startete am 03. Juli 2014 mit dem Einschluss des ersten Patienten. Die Rekrutierung endete mit dem Einschluss des letzten Patienten am 03. September 2015. Laut SAP waren zwei Interimanalysen geplant. Eine Futility-Interimanalyse wurde drei Monaten nach Therapiebeginn des 20. Patienten durchgeführt (Datenschnitt 16. April 2015). Eine weitere Interimanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit fand sechs Monate nach dem Therapiebeginn des 56. Patienten statt (Datenschnitt 20. November 2015)<sup>20</sup>. Die primäre Analyse erfolgte sechs Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten (Datenschnitt 03. März 2016). Eine explorative Analyse aller Endpunkte wurde zwölf Monate nach Einschluss des letzten Patienten durchgeführt (Datenschnitt 03. September 2016). Eine weitere explorative Analyse erfolgte zuletzt 18 Monate nach Einschluss des letzten Patienten (Datenschnitt 24. März 2017) und wurde im Rahmen der Beantwortung der Tag-180-Fragen an die EMA übermittelt. Im Zuge des Renewal-Verfahrens erfolgte am 26. September 2017 (24-Monate-Follow-up) ein weiterer Datenschnitt, welcher bei der EMA vorgelegt wurde. In einem weiteren Renewal-Verfahren wurde der Datenschnitt des 36-Monate-Follow-up vom 14. September 2018 an die EMA übermittelt. In Vorbereitung auf mögliche Anfragen der Zulassungsbehörden wurden Auswertungen des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019 durchgeführt. Eine Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte findet sich in Tabelle 4-34.

Zur Erstbewertung von Avelumab wurden sowohl die Datenschnitte vom 03. September 2016 und 24. März 2017 als auch der Datenschnitt vom 26. September 2017 beim G-BA eingereicht. Im vorliegenden Modul 4 werden Analysen zum Datenschnitt des 36-Monate-Follow-up vom 14. September 2018 vorgelegt und als maßgeblich für die erneute Bewertung des Zusatznutzens erachtet. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Auswertung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019 dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der beiden für Studienteil A letztverfügbaren Datenschnitte noch unter Behandlung standen (36-Monate-Follow-up: fünf Patienten unter Behandlung; 44-Monate-Follow-up: drei Patienten unter Behandlung), ist insbesondere für Endpunkte, deren Erhebung unter Behandlung vorgesehen ist, von einem sehr geringen Informationsgewinn auszugehen. Infolgedessen wurde auf eine vollständige Auswertung aller Endpunkte verzichtet.

### **Studienpopulation**

In die Studie JAVELIN Merkel 200 wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem metastasiertem Merkelzellkarzinom eingeschlossen. Die Patienten mussten einen ECOG-PS

---

<sup>20</sup> Gemäß SAP wurden in der Interimanalyse drei Teilmengen der ITT-Population betrachtet: Patienten mit  $\geq 6$  Wochen Follow-up, Patienten mit  $\geq 3$  Monaten Follow-up und Patienten mit  $\geq 6$  Monaten Follow-up.



von 0 oder 1 bei Studieneinschluss aufweisen, sowie mindestens eine unidimensional messbare Läsion gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Ausschlussgründe waren unter anderem eine Vorbehandlung mit Antikörpern oder Arzneimitteln, die auf koregulatorische Proteine der T-Zell-Aktivität (z. B. anti-PD-1, anti-PD-L1) abzielen, eine gleichzeitige antitumorale Behandlung (z. B. Strahlentherapie) sowie das Vorhandensein aktiver Metastasen oder eine Vorgeschichte behandelter Metastasen des zentralen Nervensystems. Eine vollständige Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien ist Anhang 4-E zu entnehmen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts (Studienteil B: 02. Mai 2019; Studienteil A: 14. September 2018, unterstützt durch die explorative Auswertung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens präsentiert. Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zur Patientendisposition, zu Folgetherapien zur Krebsbehandlung sowie zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer finden sich in Tabelle 4-44 bis Tabelle 4-47.

### ***Patienten ohne Vorbehandlung (JAVELIN Merkel 200, Studienteil B)***

Es wurden insgesamt 152 Patienten in die Studie aufgenommen und dem Screening unterzogen. Von diesen erhielten 116 Patienten mindestens eine Behandlung mit Avelumab und waren somit Teil des Full Analysis Sets (FAS) und Safety Analysis Sets (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). Aus Gründen der Lesbarkeit wird das FAS konsistent zu Studienteil A im Weiteren als ITT Analysis Set bezeichnet<sup>21</sup>.

Rund 70% der eingeschlossenen Patienten waren Männer. Das mediane Alter der Studienpopulation lag bei 74 Jahren. Der Großteil der Patienten war weiß (65%) und wurde in Nordamerika (25%) und Westeuropa (65%) eingeschlossen. Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patienten einen ECOG-PS von 0 (62%) oder 1 (38%). Der Primärtumor war bei nahezu allen Patienten (90%) in der Haut lokalisiert. Entsprechend des Anwendungsgebiets waren alle Patienten zu Studienbeginn in einem metastasierten Krankheitsstadium (M1 bzw. Stadium IV). Die mediane Zeit seit Diagnose der ersten Metastase lag bei zwei Monaten. Etwa zwei Drittel (68%) der Patienten wiesen zu Studienbeginn viszerale Metastasen auf. Eine PD-L1-Expression (Schwellenwert  $\geq 1\%$ ) lag bei 18% der Patienten vor. MCyV-Status positiv waren 60% der Patienten.

Zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019, d. h. 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten, befanden sich noch 22% der Patienten unter Therapie. Ebenfalls 22% der Patienten hatten die Therapie beendet, befinden sich aber weiterhin unter Nachbeobachtung. Der häufigste Grund für ein vorzeitiges Therapieende war eine Krankheitsprogression (41%). Die Studie beendet hatten 55% der eingeschlossenen Patienten; Hauptgrund hierfür war der Tod (49%).

---

<sup>21</sup> Die Analysen der Wirksamkeits- und patientberichteten Endpunkte wurden in beiden Studienteilen jeweils auf Basis der Population der Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten durchgeführt, wobei unterschiedliche Bezeichnungen für diese Population (Studienteil A: ITT, Studienteil B: FAS) eingeführt wurden. Zur einfacheren Lesbarkeit wird im vorliegenden Modul 4 für beide Studienteile der Begriff ITT Analysis Set bzw. ITT-Population verwendet.

Innerhalb der Nachbeobachtungsdauer der Studie JAVELIN Merkel 200 erhielten 35% der Patienten mindestens eine Folgetherapie nach der Therapie mit Avelumab.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen die mediane Beobachtungsdauer bei 21 Monaten und die mediane Behandlungsdauer mit Avelumab bei sechs Monaten.

### ***Patienten mit Vorbehandlung (JAVELIN Merkel 200, Studienteil A)***

Es wurden insgesamt 125 Patienten in die Studie aufgenommen und dem Screening unterzogen. Von diesen erhielten 88 Patienten die Behandlung mit Avelumab und waren somit Teil des ITT und Safety Analysis Sets (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten).

Knapp drei Viertel der eingeschlossenen Patienten waren Männer (74%). Das mediane Alter der Studienpopulation lag bei rund 73 Jahren. Der Großteil der Patienten war weiß (91%) und wurde in Nordamerika (58%) und Westeuropa (33%) eingeschlossen. Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patienten einen ECOG-PS von 0 (56%) oder 1 (44%). Der Primärtumor lag vor allem in der Haut (76%) und in den Lymphknoten (14%). Alle Patienten waren zu Studienbeginn in einem metastasierten Krankheitsstadium (M1 bzw. Stadium IV) mit einer medianen Zeit seit Diagnose der ersten Metastase von zehn Monaten. Etwas mehr als die Hälfte (53%) der Patienten wies zu Studienbeginn viszerale Metastasen auf. Eine PD-L1-Expression (Schwellenwert  $\geq 1\%$ ) lag bei 65% der Patienten vor. MCyV-Status positiv waren 52% der Patienten. Entsprechend des Anwendungsgebiets waren alle Patienten mit mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Setting (eine Vortherapie: 65%; mindestens zwei Vortherapien: 35%) vorbehandelt.

Zum Datenschnitt vom 14. September 2018, d. h. 36 Monate nach Einschluss des letzten Patienten, hatten 94% der Patienten die Therapie beendet. 25% der Patienten, die die Therapie beendet hatten, befinden sich aber weiterhin unter Nachbeobachtung. Der häufigste Grund für ein vorzeitiges Therapieende war eine Krankheitsprogression (48%). Die Studie beendet hatten 69% der eingeschlossenen Patienten; Hauptgrund hierfür war der Tod (60%).

Innerhalb der Nachbeobachtungsdauer der Studie JAVELIN Merkel 200 erhielten 27% der Patienten mindestens eine Folgetherapie nach der Therapie mit Avelumab.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen die mediane Beobachtungsdauer bei 41 Monaten und die mediane Behandlungsdauer mit Avelumab bei vier Monaten.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag**

Die in der Studie JAVELIN Merkel 200 untersuchte Patientenpopulation repräsentiert die zu erwartende Zielpopulation der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom in Deutschland. Dies lässt sich aus einer Gegenüberstellung mit den Patientencharakteristika der Beobachtungsstudie Obs001 ableiten.

Für die Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Merkel 200 auf den deutschen Versorgungskontext wird der in den deutschsprachigen Ländern

durchgeführte Teil B der Studie Obs001 herangezogen [54, 57]. Die Datenbasis dieses Teils der retrospektiven Studie zur Untersuchung der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom bildet ein Merkelzellkarzinom-Register mit 53 Zentren in Deutschland, zwei Zentren in Österreich und einem Zentrum in der Schweiz. In diesem Register wurden von November 2004 bis Dezember 2015 insgesamt 971 Patienten mit einem Merkelzellkarzinom erfasst. Aufgrund der hohen Fallzahl und der Datenerhebung hauptsächlich in Deutschland ist von einer hohen Repräsentativität der Daten für den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

In dem im deutschsprachigen Raum durchgeführten Teil B der Beobachtungsstudie Obs001 wurden Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom in der Zweitlinie oder späteren Linie eingeschlossen. Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung liegen für den deutschen Versorgungskontext keine Daten vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich der Versorgungskontext der Patienten ohne und mit Vorbehandlung gleicht.

In der Studie Obs001, Teil B lag das mediane Alter bei 67,5 Jahren zu Beginn einer Chemotherapie als Zweitlinienbehandlung oder einer späteren Linie [54, 57]. Das mediane Alter der Patienten ohne Vorbehandlung in der Studie JAVELIN Merkel 200 betrug 70 Jahre und das der Patienten mit Vorbehandlung 73 Jahre und war somit in beiden Studienteilen etwas höher als in der Studie Obs001. Insgesamt ist die Altersverteilung jedoch vergleichbar.

Des Weiteren waren in der Beobachtungsstudie Obs001, Teil B 65% der Patienten Männer und 35% Frauen [54, 57]. In der Studie JAVELIN Merkel 200 lag der Anteil der Männer unter den Patienten ohne Vorbehandlung mit 70% in der gleichen Größenordnung; der Anteil der Männer der Patienten mit Vorbehandlung war mit 74% etwas höher. Im Gesamten ist die Geschlechterverteilung in der Studie JAVELIN Merkel 200 vergleichbar mit der deutschen Versorgungssituation.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 waren 65%<sup>22</sup> der Patienten ohne Vorbehandlung und 91% der Patienten mit Vorbehandlung weiß. Damit ist davon auszugehen, dass die ethnische Zugehörigkeit in der Studie den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Alle Patienten in der Studie JAVELIN Merkel 200 hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1. Aus der Beobachtungsstudie Obs001, Teil B liegen keine derartigen Daten vor; jedoch ist anzunehmen, dass Patienten im Versorgungsalltag, die für eine Therapie mit Avelumab geeignet sind, zum größten Teil einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt ist anzunehmen, dass die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation die deutsche Versorgungsrealität innerhalb der Zielpopulation abbilden. Die Übertragbarkeit der Resultate der Studie JAVELIN Merkel 200 auf den deutschen Versorgungsalltag ist somit aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gewährleistet.

---

<sup>22</sup> Bei 30% der Patienten ohne Vorbehandlung wurde die ethnische Zugehörigkeit am Zentrum nicht erhoben.

#### 4.3.2.3.2 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 4-48: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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 Merkel 200							
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	EQ-5D VAS	FACT-M	Unerwünschte Ereignisse
JAVELIN Merkel 200	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; VAS: Visuelle Analogskala.						

#### 4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-50: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200	<p>Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Es wird der Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Des Weiteren werden Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95%-KI zu 3, 6, 12, 18, 24, 30 bzw. 36 und 42 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung präsentiert.</p> <p>Falls der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost-to-Follow-up war, wurde das OS zum letzten Zeitpunkt, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war, zensiert (das späteste Datum aus: Datum des letzten Kontaktes, Datum der letzten Visite, Datum der letzten Gabe von Avelumab oder Datum des letzten Scans).</p> <p><math>OS \text{ in Monaten} = (\text{Todesdatum oder letztes verfügbares Datum} - \text{Datum der ersten Gabe von Avelumab} + 1) / 30,4375.</math></p> <p>Population</p> <p>Das OS wurde auf Basis der ITT-Population analysiert.</p>
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.

*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.*

**Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	
Verstorbene Patienten, n (%)	58 (50,0)
Überlebensraten [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	87 [79; 92]
6 Monaten	75 [66; 82]
12 Monaten	60 [50; 68]
18 Monaten	50 [41; 59]
24 Monaten	49 [39; 58]
30 Monaten	46 [36; 56]
Medianes OS [95%-KI] <sup>a</sup> in Monaten	20,3 [12,4; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.	

In der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B beträgt das mediane Überleben 20,3 Monate (95%-KI: [12,4; NE]). Bis zum Zeitpunkt der Analyse verstarben im ITT Analysis Set (N=116) 58 Patienten (50,0%). Die 12-Monats-Überlebensrate liegt bei 60%, die 24-Monats-Überlebensrate bei 49% und die 30-Monats-Überlebensrate bei 46%.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 8) spiegelt diesen Verlauf wider und zeigt eine Plateaubildung nach 16 Monaten.

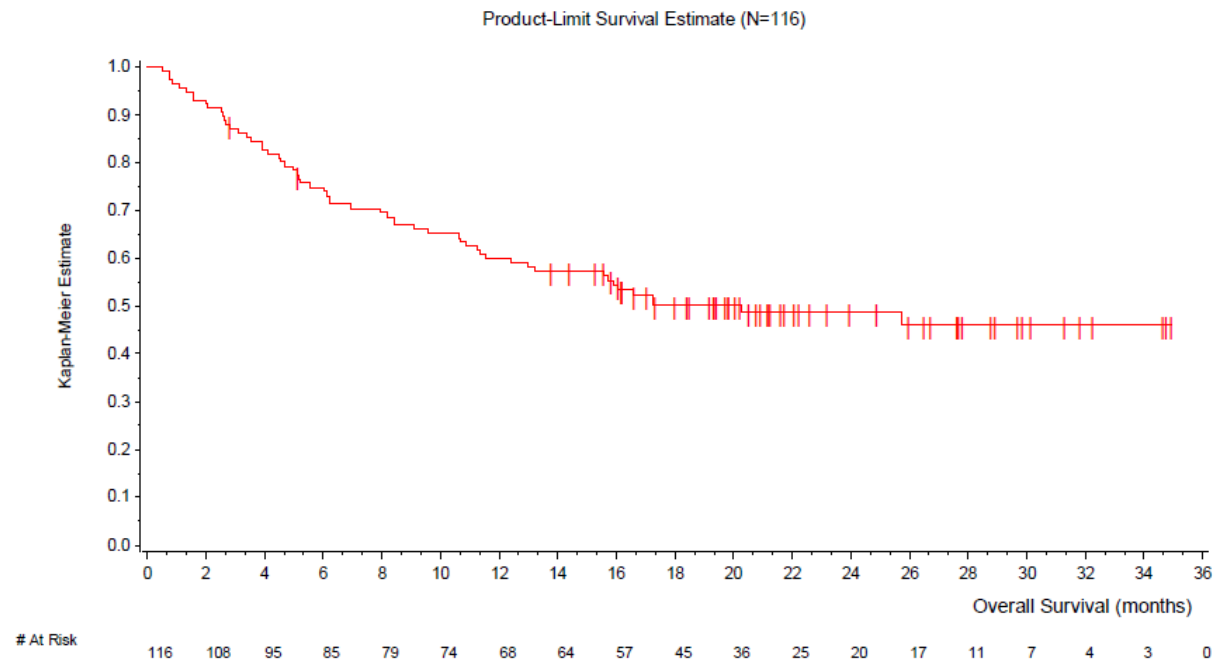


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population)



**Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>N=88</b>	
	<b>Datenschnitt</b> <b>14. September 2018</b> <b>(36-Monate-Follow-up)</b>	<b>Datenschnitt</b> <b>02. Mai 2019</b> <b>(44-Monate-Follow-up)<sup>a</sup></b>
<b>Gesamtüberleben</b>		
Verstorbene Patienten, n (%)	58 (65,9)	61 (69,3)
Überlebensraten [95%-KI] <sup>b</sup> in % nach		
3 Monaten	87 [78; 93]	87 [78; 93]
6 Monaten	70 [59; 78]	70 [59; 78]
12 Monaten	50 [39; 60]	50 [39; 60]
18 Monaten	39 [29; 49]	39 [29; 49]
24 Monaten	36 [26; 46]	36 [26; 46]
36 Monaten	32 [23; 42]	32 [23; 42]
42 Monate	-	31 [22; 41]
Medianes OS [95%-KI] <sup>b</sup> in Monaten	12,6 [7,5; 17,1]	12,6 [7,5; 17,1]
a: Die Auswertung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 02. Mai 2019 fand zu explorativen Zwecken statt und war nicht vorab geplant. Auf die Auswertung weiterer Endpunkte zu diesem Datenschnitt wurde verzichtet; dies vor dem Hintergrund, dass der Informationsgewinn gegenüber dem Datenschnitt vom 14. September 2018 nur gering gewesen wäre (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.1). b: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.		

In der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A beträgt die mediane Überlebenszeit 12,6 Monate (95%-KI: [7,5; 17,1]). Bis zum Datenschnitt am 14. September 2018 verstarben im ITT Analysis Set (N=88) 58 Patienten (65,9%). Die 12-Monats-Überlebensrate liegt bei 50%, die 24-Monats-Überlebensrate bei 36% und die 36-Monats-Überlebensrate bei 32%.

Bis zum Zeitpunkt der explorativen Auswertung (Datenschnitt 02. Mai 2019) verstarben 61 Patienten (69,3%). Die 42-Monats-Überlebensrate liegt damit bei 31%.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10) spiegeln diesen Verlauf wider und zeigen eine Plateaubildung nach 18 Monaten.

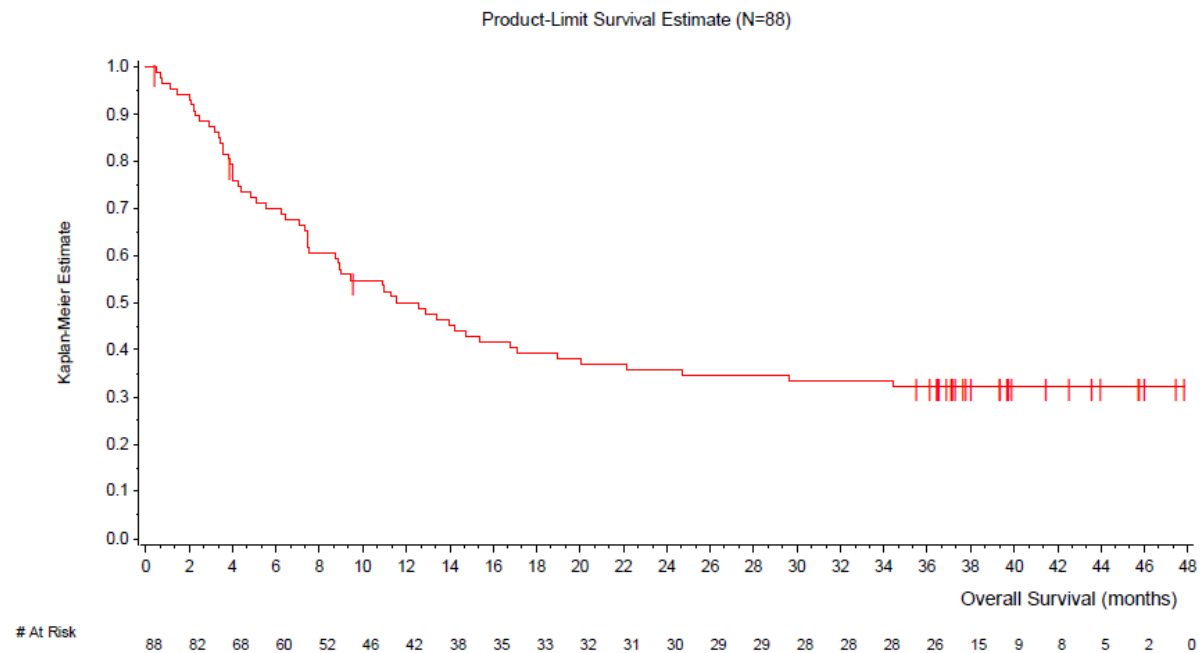


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

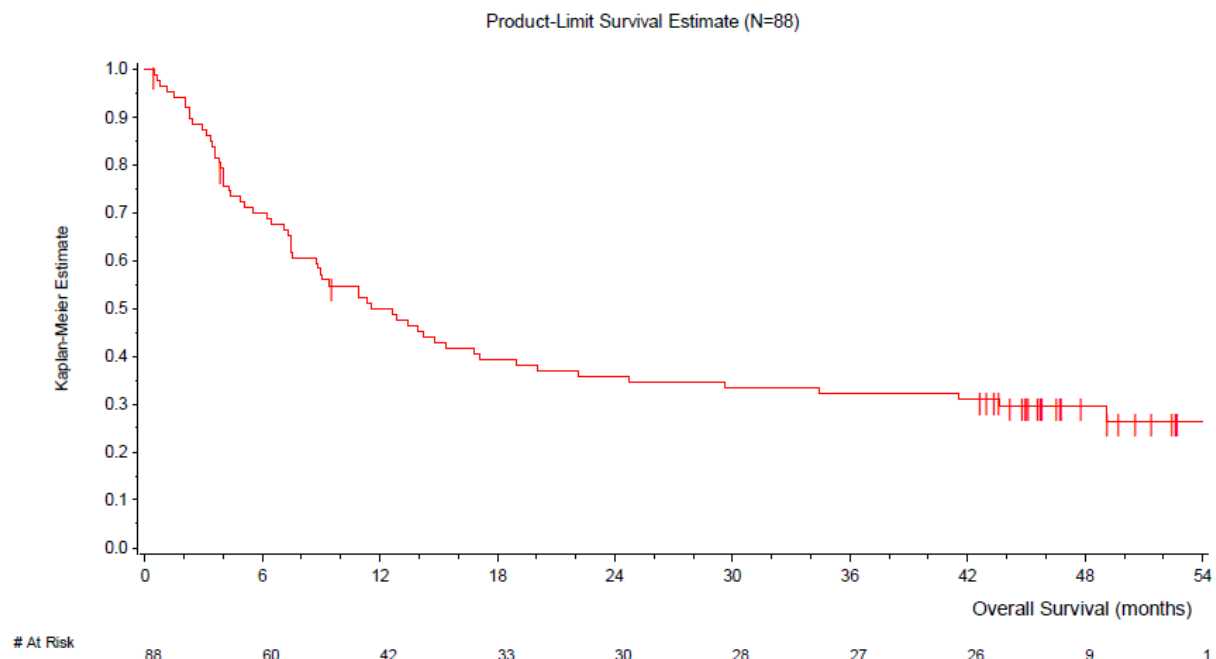


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population)

### Ergebnisse für Gesamtüberleben in der Gesamtschau

Unter einer Therapie mit Avelumab wurde für Patienten ohne Vorbehandlung eine mediane Überlebenszeit von 20,3 Monaten (95%-KI: [12,4; NE]) erreicht. Nach zwölf Monaten konnte

eine Überlebensrate von 60% beobachtet werden. Die Überlebensraten nach 24 und 30 Monaten liegen über 45%. Für Patienten mit Vorbehandlung beträgt die mediane Überlebenszeit 12,6 Monate (95%-KI: [7,5; 17,1]). Die 12-Monates-Überlebensrate liegt bei 50%. Nach 42 Monaten liegt die Überlebensrate weiterhin noch bei über 30%.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse im Verlauf. Insbesondere zeigt sich eine Plateaubildung in den Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben jeweils nach 16 bzw. 18 Monaten.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.2 Progressionsfreies Überleben – 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 4-54: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200	<p>Das PFS wurde definiert als der Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Das PFS wurde sowohl unabhängig von einem IERC als auch vom Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Die Feststellung einer Progression erfolgte nach RECIST-Kriterien Version 1.1 [18]. Entsprechende radiologische Untersuchungen wurden zu Studienbeginn (Baseline) und den nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt. Grundlage für die Bewertung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 bilden die zu Studienbeginn identifizierten messbaren Zielläsionen (bis zu fünf Zielläsionen, nicht mehr als zwei pro Organ, mit Durchmesser <math>\geq 10</math> mm, bei Lymphknoten mit Kurzdurchmesser <math>\geq 15</math> mm) sowie zusätzliche Nicht-Zielläsionen (einschließlich aufgrund ihrer Größe oder Beschaffenheit nicht messbarer Läsionen, wie z. B. Hirnhautbefall, Aszites, Pleuraergüsse). Ein diagonaler Durchmesser von mindestens 10 mm an der längsten Stelle war erforderlich, damit eine Hautläsion als Zielläsion für die Erfassung des Ansprechens eingestuft werden konnte [19]. Von einer Progression wird gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20%igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, ausgegangen. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm zunehmen. Auch das eindeutige Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder das Erscheinen neuer Läsionen werden als Progression bewertet [18].</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Es wird der Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS und das zugehörige 95%-KI mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet und dargestellt, sofern dieser erreicht wurde. Des Weiteren werden Kaplan-Meier-Raten des PFS mit zugehörigen 95%-KI mit Hilfe der Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet und zu 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung präsentiert.</p> <p>Für Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod innerhalb zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluierung zensuriert, sofern der Patient zu Studienbeginn und nach Beginn der Behandlung mindestens eine</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>adäquate Tumorevaluierung hatte. Falls ein Patient keine adäquate Tumorevaluierung zu Studienbeginn oder nach Beginn der Behandlung aufwies und kein Ereignis (Tod) eintrat, wurde das PFS zum Zeitpunkt der ersten Studienbehandlung zensiert. In Studienteil B wurde das PFS zudem zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluierung vor Beginn einer neuen Krebstherapie zensiert, sofern diese vor Eintritt eines Ereignisses (Progression oder Tod innerhalb zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) begonnen wurde.</p> <p><math>\text{PFS in Monaten} = (\text{Datum der Progression oder Todesdatum oder letztes verfügbares Datum} - \text{Datum der ersten Gabe von Avelumab} + 1) / 30,4375</math></p> <p>Es wird die Analyse des PFS basierend auf der Bewertung des IERC dargestellt. Zudem wird die Analyse basierend auf der Prüfarzt-Bewertung als Sensitivitätsanalyse präsentiert.</p> <p>Population</p> <p>Das PFS wurde auf Basis der ITT-Population analysiert.</p>
<p>Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben vorgenommen.

*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.*

### Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b> <b>N=116</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Patienten mit Progression oder Tod, n (%)	84 (72,4)
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	51 [42; 60]
6 Monaten	41 [32; 50]
12 Monaten	31 [23; 40]
18 Monaten	24 [16;33]
24 Monaten	20 [12; 30]
Medianes PFS [95%-KI] <sup>b</sup> in Monaten	4,1 [1,4; 6,1]
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Patienten mit Progression oder Tod, n (%)	82 (70,7)
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	54 [45; 63]
6 Monaten	41 [32; 50]
12 Monaten	33 [24; 42]
18 Monaten	28 [19; 37]
24 Monaten	23 [14; 33]
Medianes PFS [95%-KI] <sup>b</sup> in Monaten	4,1 [2,6; 6,9]
<p>a: Progressionsfreie Überlebensraten basieren auf Kaplan-Meier-Schätzern, zugehörige 95%-KI mittels Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.</p>	

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 4,1 Monate (95%-KI: [1,4; 6,1]). Durch das IERC wurde bei 84 Patienten (72,4%) ein Ereignis bestätigt. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten liegt bei 24% und nach 24 Monaten bei 20%.

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) bestätigt.

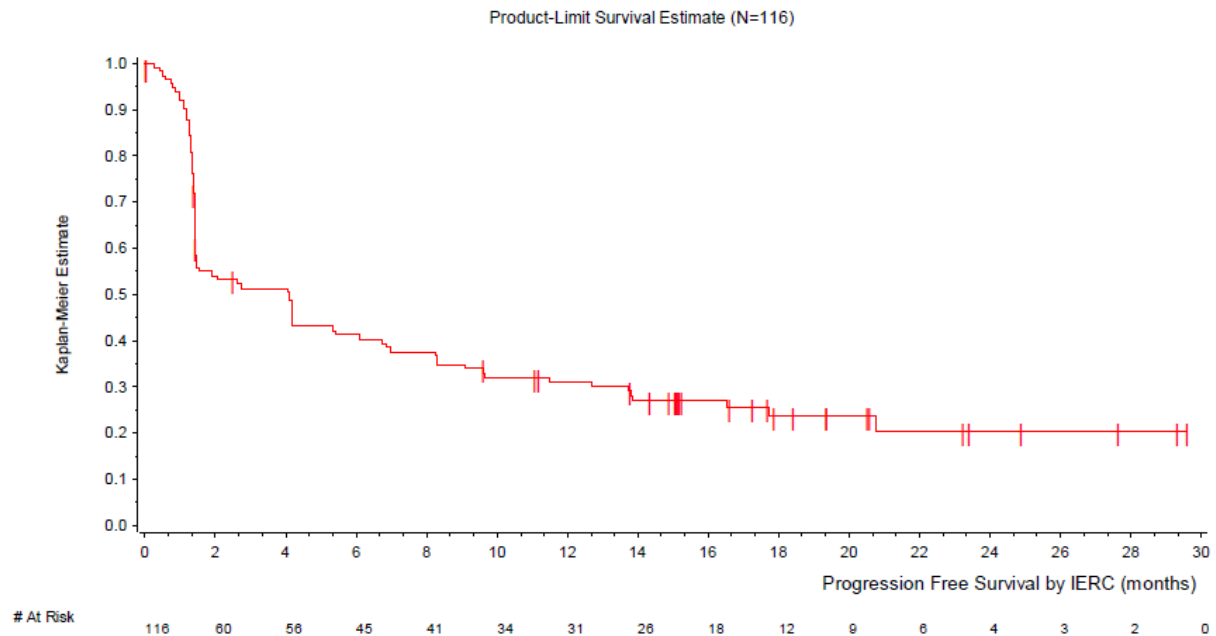


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population)

**Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=88</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Patienten mit Progression oder Tod, n (%)	60 (68,2)
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	42 [31; 53]
6 Monaten	40 [29; 50]
12 Monaten	29 [19; 39]
18 Monaten	29 [19; 39]
24 Monaten	26 [17; 36]
36 Monaten	21 [12; 32]
Medianes PFS [95%-KI] <sup>b</sup> in Monaten	2,7 [1,4; 6,9]
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Patienten mit Progression oder Tod, n (%)	65 (73,9)
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	43 [33; 54]
6 Monaten	39 [28; 49]
12 Monaten	30 [21; 40]
18 Monaten	25 [16; 35]
24 Monaten	23 [15; 33]
36 Monaten	21 [13; 31]
Medianes PFS [95%-KI] <sup>b</sup> in Monaten	2,6 [1,4; 5,6]
<p>a: Progressionsfreie Überlebensraten basieren auf Kaplan-Meier-Schätzern, zugehörige 95%-KI mittels Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.</p>	

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 2,7 Monate (95%-KI: [1,4; 6,9]). Durch das IERC wurde bei 60 Patienten (68,2%) ein Ereignis bestätigt. Die progressionsfreie Überlebensrate liegt nach 24 Monaten bei 26% und nach 36 Monaten bei 21%.

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) bestätigt.

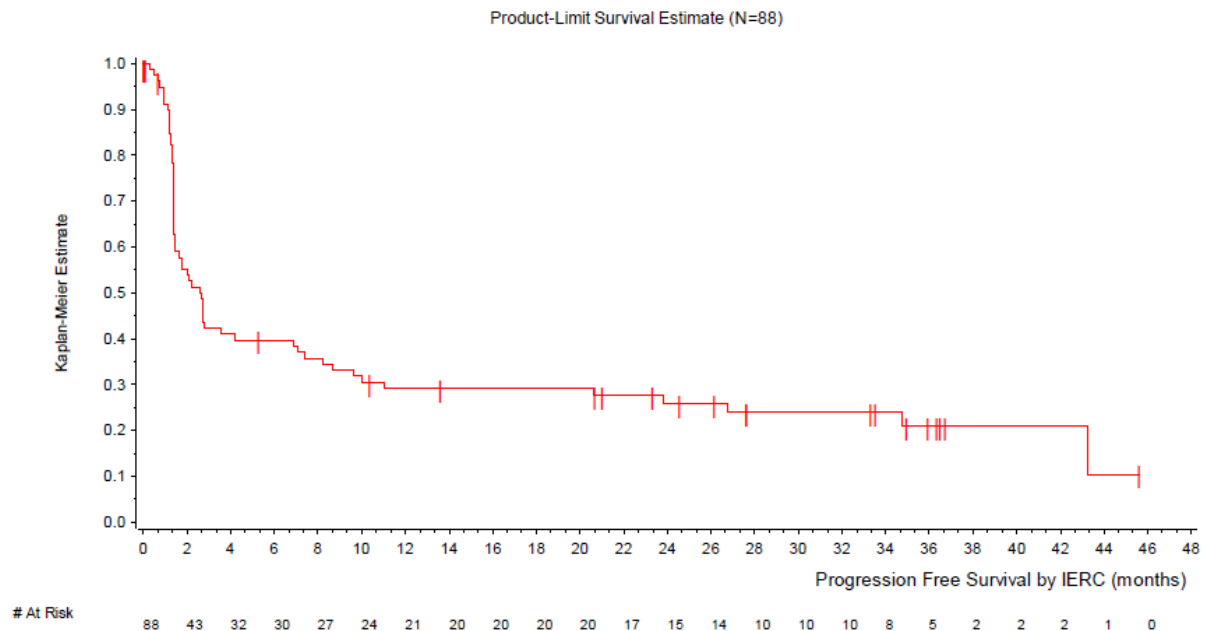


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

### Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben in der Gesamtschau

Unter einer Therapie mit Avelumab wurde für Patienten ohne Vorbehandlung ein medianes Progressionsfreies Überleben von 4,1 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,1]) erreicht. Für Patienten mit Vorbehandlung beträgt das mediane Progressionsfreie Überleben 2,7 Monate (95%-KI: [1,4; 6,9]).

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.



#### 4.3.2.3.3 Tumoransprechen – 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 4-58: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200	<p>Die Tumorbewertung erfolgte sowohl unabhängig durch ein IERC als auch durch den Prüfarzt und wurde nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 bewertet. Entsprechende radiologische Untersuchungen wurden zu Studienbeginn (Baseline) und zu den nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt. Grundlage für die Bewertung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 bilden die zu Studienbeginn identifizierten Zielläsionen sowie Nicht-Zielläsionen (einschließlich aufgrund ihrer Größe oder Beschaffenheit nicht messbarer Läsionen, wie z. B. Hirnhautbefall, Aszites, Pleuraergüsse). Gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 wird ein komplettes Ansprechen als vollständiger Rückgang aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen sowie Reduzierung aller pathologisch vergrößerten Lymphknoten auf eine Normalgröße (Kurzachsendurchmesser &lt;10 mm) definiert. Ebenfalls müssen alle erfassten Tumormarker-Werte im Normalbereich liegen. Ein teilweises Ansprechen stellt laut RECIST-Kriterien Version 1.1 eine mindestens 30%ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Behandlungsbeginn dar. Eine Progression liegt gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20%igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, bei gleichzeitiger Zunahme der Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm oder bei Erscheinen neuer Läsionen vor. Bei einer stabilen Erkrankung schrumpft der Tumor weder ausreichend (um mehr als 30% der Summe der Durchmesser der Zielläsionen) noch nimmt die Summe der Durchmesser der Zielläsionen ausreichend zu (um mehr als 20%). Bei Patienten ohne Zielläsionen zu Studienbeginn wird das Tumoransprechen als kein komplettes Ansprechen/keine Progression beurteilt, sofern keine vollständige Rückbildung aller Nicht-Zielläsionen aber auch keine Progression vorliegt [18].</p> <p>Folgende Parameter wurden zur Auswertung des Tumoransprechens bestimmt:</p> <p>Das Beste Gesamtansprechen wurde definiert als das bestätigte beste Ansprechen<sup>a</sup> über alle Tumorkontrolluntersuchungen zwischen Start der Behandlung mit Avelumab und Feststellen der Krankheitsprogression hinweg, wobei Tumorbewertungen nach Beginn einer Folgebehandlung ausgeschlossen wurden.</p> <p>Die Objektive Ansprechrates wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem Besten Gesamtansprechen, das entweder als bestätigtes CR oder PR bewertet wurde.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten Dokumentation eines CR oder PR, welches in einer Folgeuntersuchung bestätigt wurde.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines bestätigten CR oder PR bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem welches Ereignis früher auftrat.</p> <p>Die Dauerhafte Ansprechrates wurde definiert als der Anteil der Patienten relativ zur ITT-Population mit einem bestätigten CR oder PR in der IERC-Bewertung, das für mindestens sechs Monate Bestand hatte.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Das Beste Gesamtansprechen wird anhand der Anteile der Patienten mit den jeweiligen Ausprägungen CR, PR, SD, PD oder nicht-CR/nicht-PD dargestellt.</p> <p>Mittels Clopper-Pearson Methode wird das 95%-KI für die Objektive Ansprechrates berechnet.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen wird anhand einfacher deskriptiver Statistiken (Mittel, Std sowie Median, Min und Max) dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeit bis zum Ansprechen in Wochen = (Datum der ersten Dokumentation eines Objektiven Ansprechens - Datum der ersten Gabe von Avelumab + 1) / 7</p> <p>Es wird der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Dauer des Ansprechens dargestellt. Das zugehörige 95%-KI wird mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet. Des Weiteren werden Kaplan-Meier-Raten der Dauer des Ansprechens zu 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung präsentiert und zugehörige 95%-KI mit Hilfe der Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet.</p> <p>Dauer des Ansprechens in Monaten = (Datum der Progression oder Todesdatum oder letztes verfügbares Datum – Datum des Ansprechens + 1) / 30,4375</p> <p>Bei Patienten mit einem bestätigten CR oder PR, für die kein Ereignis (Progression oder Tod innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) dokumentiert war, wurde die Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluierung zensiert.</p> <p>Mittels der Clopper-Pearson-Methode wird das 95%-KI für die Dauerhafte Ansprechrate berechnet.</p> <p>Es werden die Analysen des Tumoransprechens basierend auf der Bewertung des IERC dargestellt. Zudem werden die Analysen basierend auf der Prüfarzt-Bewertung als Sensitivitätsanalysen präsentiert.</p> <p><b>Population</b></p> <p>Das Beste Gesamtansprechen, die Objektive Ansprechrate und die Dauerhafte Ansprechrate wurden auf Basis der ITT-Population analysiert.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und der Dauer des Ansprechens wurde auf Basis der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR durchgeführt.</p>
	<p>a: Das bestätigte beste Ansprechergebnis kann einem CR, einem PR, einer SD, einer PD oder einem nicht-CR/nicht-PD gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 entsprechen, wobei die Anforderungen zur Bestätigung zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung; Std: Standardabweichung.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen vorgenommen.

*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.*

**Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b> <b>N=116</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
CR, n (%)	19 (16,4)
PR, n (%)	27 (23,3)
SD, n (%)	12 (10,3)
PD, n (%)	48 (41,4)
Nicht-CR/nicht-PD, n (%)	1 (0,9)
NA, n (%)	9 (7,8)
<b>Objektive Ansprechrates</b>	
n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>	46 (39,7) [30,7; 49,2]
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
CR, n (%)	15 (12,9)
PR, n (%)	33 (28,4)
SD, n (%)	20 (17,2)
PD, n (%)	40 (34,5)
Nicht-CR/nicht-PD, n (%)	0
NA, n (%)	8 (6,9)
<b>Objektive Ansprechrates</b>	
n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>	48 (41,4) [32,3; 50,9]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson	
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.	

Im ITT Analysis Set (N=116) hatten in der IERC-Bewertung 19 Patienten (16,4%) ein komplettes Ansprechen, 27 Patienten (23,3%) ein teilweises Ansprechen, 12 Patienten (10,3%) eine stabile Erkrankung und 48 Patienten (41,4%) eine Progression als Bestes Gesamtansprechen. 9 Patienten (7,8%) waren nicht auswertbar und 1 Patient (0,9%) hatte weder ein komplettes Ansprechen noch eine Progression. Die Objektive Ansprechrates liegt damit bei 39,7% (95%-KI: [30,7; 49,2]).

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) bestätigt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=46/48<sup>a</sup></b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>	
Mittel (Std)	7,7 (5,16)
Median	6,1
Min; Max	5,0; 36;0
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>	
Mittel (Std)	7,0 (2,61)
Median	6,0
Min; Max	5,0; 17,0
<p>a: Für die Analyse werden jeweils nur die Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die laut IERC-Bewertung (N=46) bzw. Prüfarzt-Bewertung (N=48) im Verlauf der Studie ein CR oder PR zeigten.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PR: Teilweises Ansprechen; Std: Standardabweichung.</p>	

Für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 46 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen liegt bei 6,1 Wochen.

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) bestätigt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Tumorsprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=46/48<sup>a</sup></b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (43,5)
Rate der Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>b</sup> in % nach	
3 Monaten	89 [75; 95]
6 Monaten	78 [63; 87]
9 Monaten	71 [56; 82]
12 Monaten	66 [50,78]
18 Monaten	52 [34; 67]
24 Monaten	45 [25; 63]
Mediane Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>c</sup> in Monaten	18,2 [11,3; NE]
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (45,8)
Rate der Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>b</sup> in % nach	
3 Monaten	92 [79; 97]
6 Monaten	83 [69; 91]
12 Monaten	68 [51; 78]
15 Monaten	66 [51; 78]
18 Monaten	53 [37; 68]
24 Monaten	35 [13; 58]
Mediane Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>c</sup> in Monaten	19,6 [12,3; NE]
<p>a: Für die Analyse werden jeweils nur die Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die laut IERC-Bewertung (N=46) bzw. Prüfarzt-Bewertung (N=48) im Verlauf der Studie ein CR oder PR zeigten.</p> <p>b: Raten der Dauer des Ansprechens basieren auf Kaplan-Meier-Schätzern; zugehörige 95%-KI wurden mittels Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet.</p> <p>c: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PR: Teilweises Ansprechen.</p>	

Auch für die Dauer des Ansprechens wurden die 46 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Von diesen 46 Patienten hatten 20 Patienten (43,5%) im weiteren Verlauf ein Ereignis. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 18,2 Monate (95%-KI: [11,3; NE]). 66% der Patienten mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach einem Jahr und 45% nach 24 Monaten.

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüferarzt-Bewertung) bestätigt.

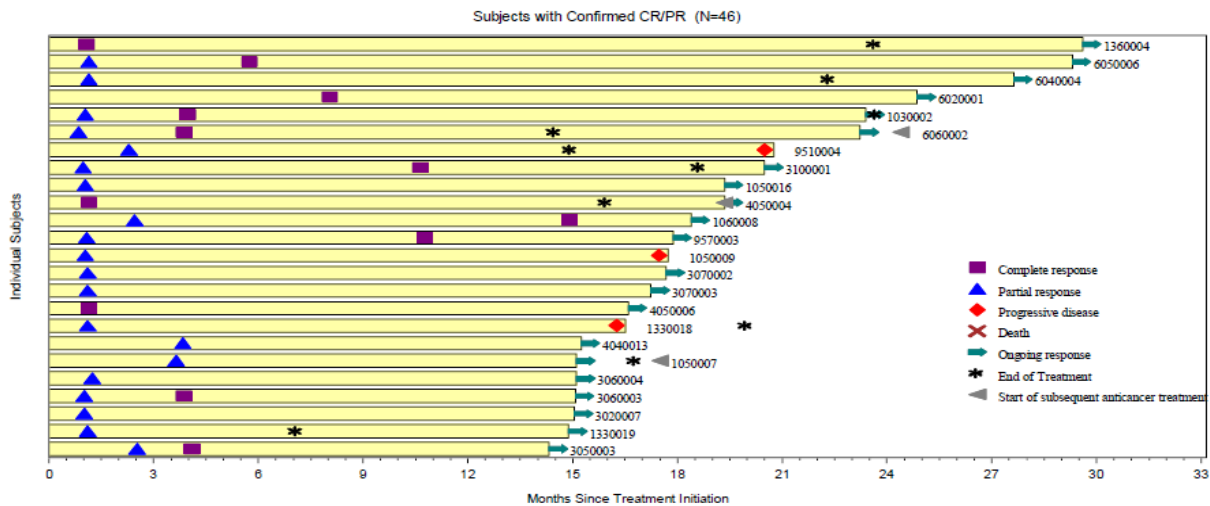


Abbildung 13: Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens pro Patient gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population)

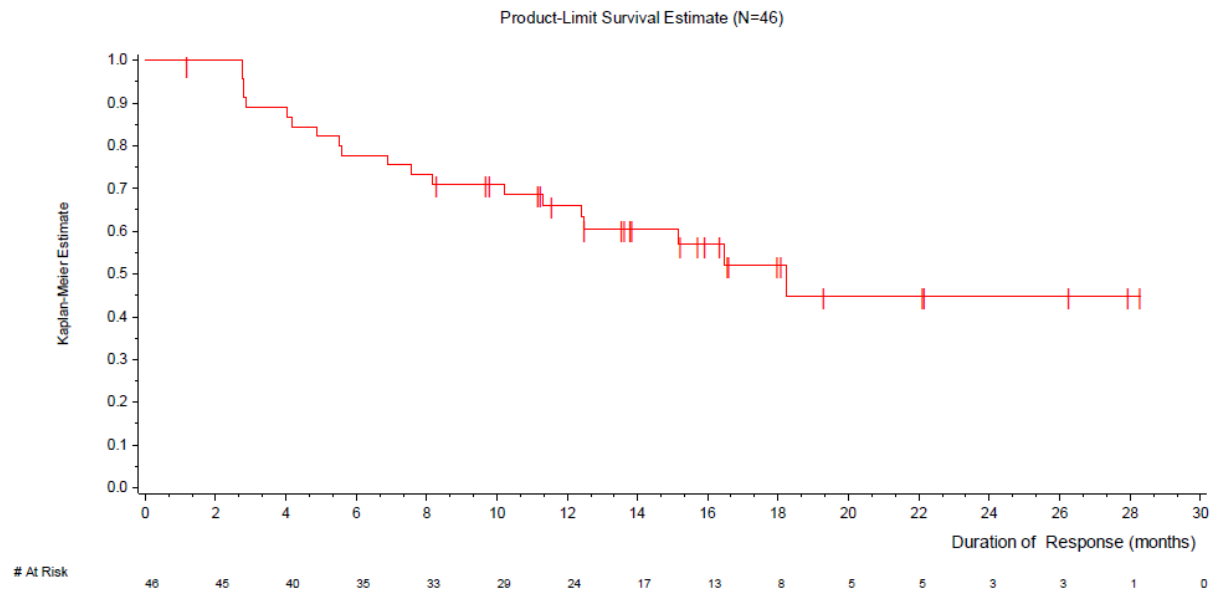


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrate; Ansprechen  $\geq 6$  Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b> <b>N=116</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Dauerhafte Ansprechrate<sup>a</sup></b>	
n (%) [95%-KI] <sup>b</sup>	35 (30,2) [22,0; 39,4]
a: Eine Bewertung durch den Prüfarzt war laut Protokoll nicht vorgesehen, daher wird keine Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) dargestellt.	
b: Exaktes KI nach Clopper-Pearson	
Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.	

Die Dauerhafte Ansprechrate (Ansprechen  $\geq 6$  Monate) und somit die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen liegt bei 30,2% (95%-KI: [22,0; 39,4]).

### **Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=88</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
CR, n (%)	10 (11,4)
PR, n (%)	19 (21,6)
SD, n (%)	9 (10,2)
PD, n (%)	32 (36,4)
Nicht-CR/nicht-PD, n (%)	0
NA, n (%)	18 (20,5)
<b>Objektive Ansprechrate</b>	
n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>	29 (33,0) [23,3; 43,8]



<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=88</b>	
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
CR, n (%)	10 (11,4)
PR, n (%)	19 (21,6)
SD, n (%)	13 (14,8)
PD, n (%)	35 (39,8)
Nicht-CR/nicht-PD, n (%)	0
NA, n (%)	11 (12,5)
<b>Objektive Ansprechrates</b>	
n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>	29 (33,0) [23,3; 43,8]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.	

Im ITT Analysis Set (N=88) hatten entsprechend der IERC-Bewertung 10 Patienten (11,4%) ein komplettes Ansprechen, 19 Patienten (21,6%) ein teilweises Ansprechen, 9 Patienten (10,2%) eine stabile Erkrankung und 32 Patienten (36,4%) eine Progression als Bestes Gesamtansprechen erreicht. 18 Patienten (20,5%) waren nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrates liegt damit bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]).

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) bestätigt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=29<sup>a</sup></b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>	
Mittel (Std)	8,6 (6,08)
Median	6,1
Min; Max	6,0; 36,0

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=29<sup>a</sup></b>	
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>	
Mittel (Std)	9,4 (8,08)
Median	6,1
Min; Max	6,0; 43,0
<p>a: Für die Analyse werden jeweils nur die Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die laut IERC- bzw. Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein CR oder PR zeigten.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PR: Teilweises Ansprechen; Std: Standardabweichung.</p>	

Für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 29 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen liegt bei 6,1 Wochen.

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) bestätigt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=29<sup>a</sup></b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (41,4)
Rate der Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>b</sup> in % nach	
3 Monaten	97 [78; 100]
6 Monaten	93 [75; 98]
12 Monaten	71 [51; 85]
18 Monaten	67 [47; 82]
24 Monaten	67 [47; 82]
36 Monaten	52 [26; 73]
Mediane Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>c</sup> in Monaten	40,5 [18,0; NE]

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=29<sup>a</sup></b>	
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (44,8)
Rate der Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>b</sup> in % nach	
3 Monaten	97 [78; 100]
6 Monaten	83 [63; 92]
12 Monaten	72 [52; 85]
18 Monaten	65 [44; 79]
24 Monaten	60 [40; 76]
36 Monaten	0 [NE; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>c</sup> in Monaten	35,1 [12,4; 35,1]
<p>a: Für die Analysen werden jeweils nur die Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die laut IERC- bzw. Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein CR oder PR zeigten.</p> <p>b: Raten der Dauer des Ansprechens basieren auf Kaplan-Meier-Schätzern; zugehörige 95%-KI wurden mittels Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet.</p> <p>c: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen, IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PR: Teilweises Ansprechen.</p>	

Auch für die Dauer des Ansprechens wurden die 29 Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten. Von diesen 29 Patienten hatten 12 Patienten (41,4%) im weiteren Verlauf ein Ereignis. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 40,5 Monate (95%-KI: [18,0; NE]). 71% der Patienten mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach einem Jahr und 52% nach 36 Monaten.

Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) bestätigt.

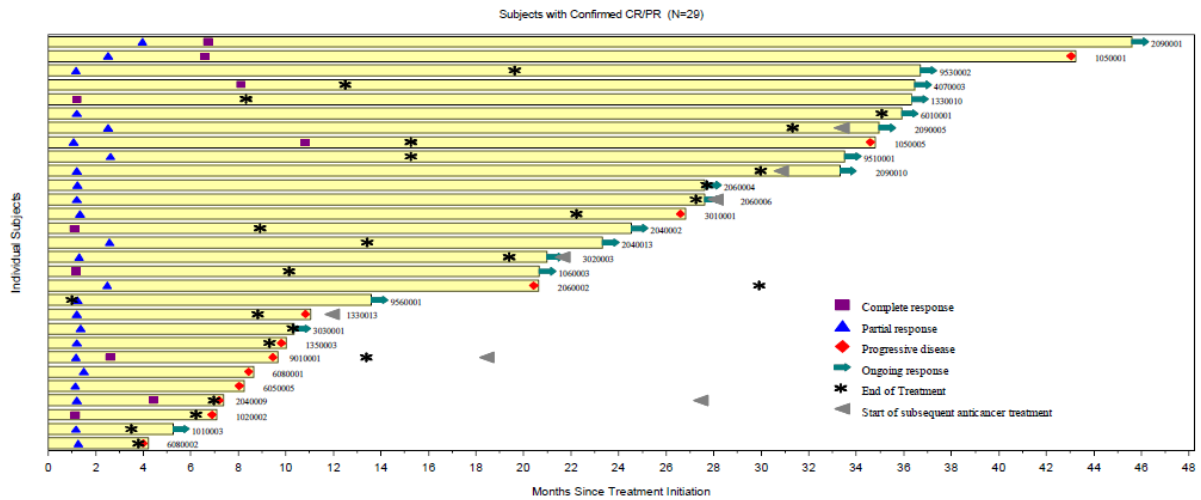


Abbildung 15: Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens pro Patient gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

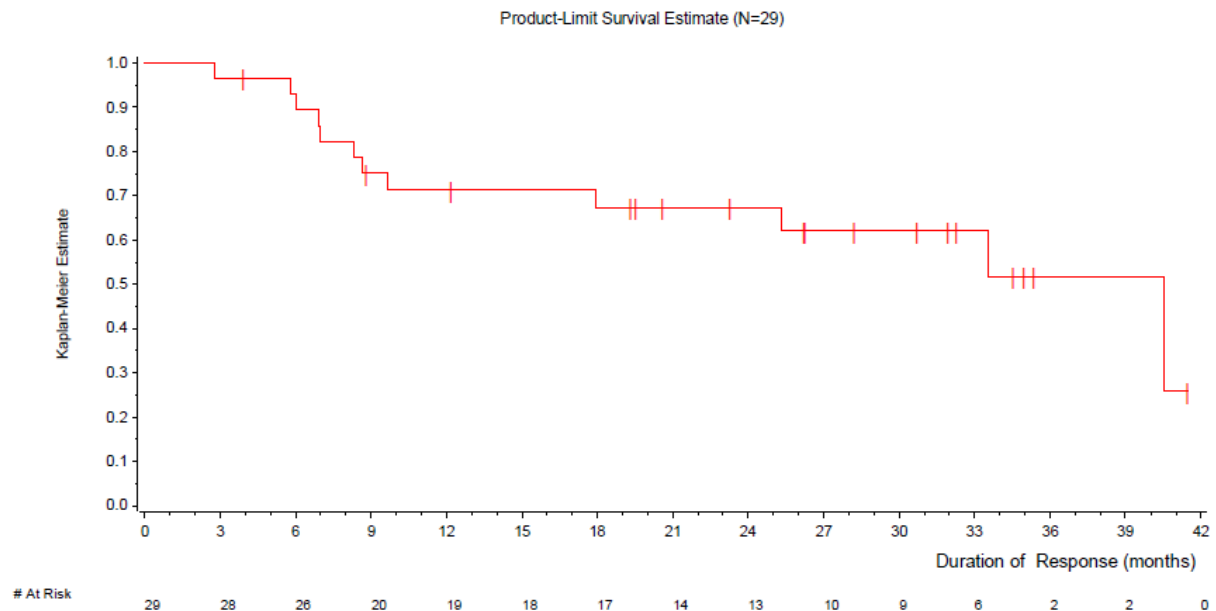


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrate; Ansprechen  $\geq 6$  Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Dauerhafte Ansprechrate<sup>a</sup></b>	
n (%) [95%-KI] <sup>b</sup>	26 (29,5) [20,3; 40,2]
a: Eine Bewertung durch den Prüfarzt war laut Protokoll nicht vorgesehen, daher wird keine Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) dargestellt.	
b: Exaktes KI nach Clopper-Pearson	
Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.	

Die Dauerhafte Ansprechrate (Ansprechen  $\geq 6$  Monate) und somit die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen liegt bei 29,5% (95%-KI: [20,3; 40,2]).

### Ergebnisse für Tumoransprechen in der Gesamtschau

Unter Therapie mit Avelumab zeigte sich bei 16% der Patienten ohne Vorbehandlung und bei 11% der Patienten mit Vorbehandlung ein komplettes Ansprechen, bei über 20% der Patienten ohne sowie mit Vorbehandlung zeigte sich ein teilweises Ansprechen.

Eine stabile Erkrankung hatten jeweils 10% der Patienten beider Populationen. 41% der Patienten ohne Vorbehandlung und 36% der Patienten mit Vorbehandlung wiesen eine Progression auf. Die Objektive Ansprechrate der Patienten ohne Vorbehandlung liegt bei 39,7% (95%-KI: [30,7; 49,2]). Bei Patienten mit Vorbehandlung liegt die Objektive Ansprechrate bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]).

Unter den Patienten mit einem kompletten oder teilweisen Ansprechen beträgt der Median der Zeit bis zum Ansprechen in beiden Populationen je 6,1 Wochen. Die mediane Dauer des Ansprechens basierend auf den Patienten ohne Vorbehandlung, die ein komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten, beträgt 18,2 Monate (95%-KI: [11,3; NE]). Für Patienten mit Vorbehandlung, die ein komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten, beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 40,5 Monate (95%-KI: [18,0; NE]). Die Chance unter Avelumab ein Ansprechen von mehr als sechs Monaten zu erreichen beträgt in beiden Populationen rund 30%.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.4 EQ-5D VAS – 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 4-68: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200	<p>Die EQ-5D VAS stellt eine Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 bewerten. Ein höherer Wert entspricht dabei einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Patienten sollten den Fragebogen zum Zeitpunkt des Screenings, an Woche 7 und danach alle sechs Wochen während der Behandlungsphase (jeweils vor den Untersuchungen) und an der Visite zum Behandlungsende (28 [Studienteil A] bzw. <math>30 \pm 5</math> [Studienteil B] Tage nach der letzten Behandlung) ausfüllen.</p> <p><b>Statistische Analyse</b></p> <p>Es wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM dargestellt. Zur Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde ein lineares gemischtes Modell herangezogen, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Visiten (als kategoriale Variable) als feste Effekte beinhaltet. Auf Basis eines Modells, welches ausschließlich den Ausgangswert als festen Effekt umfasst, wurde zudem die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg berechnet. Anhand eines t-Tests wurde untersucht, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet; der p-Wert des Tests wird dargestellt. In den Modellen wird die Regressionskonstante (Intercept) als zufälliger Effekt betrachtet. Es werden die LS-Mean Schätzer der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt sowie der LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung über die Erhebungsdauer hinweg mit zugehörigen 95%-KI dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Ergebnisse der MMRM-Auswertung zu jedem Erhebungszeitpunkt.</p> <p>Ergänzend wird die Rücklaufquote betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den der EQ-5D verfügbar ist, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten in der Studie und (ii) die Anzahl der Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden. Erwartet wurde dies von allen Patienten, die die Behandlung noch nicht beendet hatten. Bei Patienten, die die Behandlung beendet hatten, wurde für die Wochen ein Fragebogen erwartet, in denen eine Visite hätte stattfinden sollen (gemäß Visiten-Schema) und das Datum der Visite vor Behandlungsende lag. Lag das Behandlungsende mehr als 28 bzw. <math>30 \pm 5</math> Tage vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts, so wurde ebenfalls ein Fragebogen erwartet.</p> <p>Folgende supportive Analysen<sup>a</sup> wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gründe für die Nichtbeantwortung des Fragebogens: Es werden Häufigkeitstabelle der Gründe für die Nichtbeantwortung des EQ-5D zu jedem Erhebungszeitpunkt dargestellt.</li> <li>• Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung: Um den deskriptiven Verlauf des Gesundheitszustands während der Erhebung abzubilden, werden die Mittelwerte und die Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt dargestellt.</li> <li>• Zeit bis zur definitiven Verschlechterung: Es wird die Zeit bis zur definierten Verschlechterung, definiert über eine MID, anhand des Kaplan-Meier-Schätzers der medianen Zeit mit zugehörigem 95%-KI, betrachtet. Hierbei wurde ein Patient als Responder gewertet, wenn er eine Verschlechterung auf der EQ-5D VAS um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert aufwies, ohne dass zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt eine Verbesserung um mindestens die MID im Vergleich zum</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ausgangswert auftrat. Patienten, die eine Verschlechterung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen und für die anschließend aufgrund von Tod (innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) keine weiteren Daten verfügbar waren, wurden ebenfalls als Responder gewertet. Patienten ohne definitive Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung während der Behandlungsphase oder zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Patienten, die vor Eintritt einer definitiven Verschlechterung eine neue antineoplastische Therapie begonnen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung vor Beginn der neuen Therapie zensiert. Es wird die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung unter Verwendung der MID von 7 Punkten sowie der MID von 10 Punkten (Sensitivitätsanalyse) betrachtet.</p> <p>Population</p> <p>Die Analysen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden auf Basis der PRO-Population durchgeführt, in die alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten und einen Fragebogen zum Zeitpunkt des Screenings und einem weiteren Erhebungszeitpunkt ausgefüllt hatten.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung wurde auf Basis der Patienten mit PRO-Ausgangswert durchgeführt.</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquote basiert auf der ITT-Population.</p>
<p>a: Sämtliche supportive Analysen sind in Anhang 4-I zu finden.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measure; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; VAS: Visuelle Analogskala.</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS vorgenommen.

*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.*

### **Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-70: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>EQ-5D VAS</b>			
Ausgangswert	100	70,05 (22,32)	-
Woche 7	73	75,00 (18,50)	-0,71 [-4,21; 2,79]
Woche 13	56	78,73 (14,50)	-1,71 [-5,45; 2,03]
Woche 19	50	79,86 (17,72)	-0,11 [-4,05; 3,83]
Woche 25	42	81,33 (14,78)	-1,92 [-5,92; 2,08]
Woche 31	37	82,95 (17,69)	-2,64 [-6,84; 1,57]
Woche 37	39	81,15 (14,65)	-3,68 [-7,79; 0,43]
Woche 43	35	82,54 (15,08)	-1,88 [-6,12; 2,36]
Woche 49	29	84,76 (13,88)	-1,25 [-5,56; 3,07]
Woche 55	25	82,44 (16,80)	-2,86 [-7,54; 1,82]
Woche 61	25	85,24 (11,46)	-1,15 [-5,83; 3,52]
Woche 67	18	84,39 (10,21)	-2,92 [-8,08; 2,24]
Woche 73	16	87,88 (7,49)	0,24 [-5,11; 5,58]
Woche 79	12	84,75 (8,25)	1,14 [-4,90; 7,19]
Woche 85	12	85,92 (13,32)	1,56 [-4,16; 7,27]
Woche 91	8	88,88 (5,28)	0,38 [-6,38; 7,13]
Woche 97	4	93,00 (3,16)	2,12 [-7,36; 11,60]



	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 103	4	89,00 (6,16)	-0,52 [-10,02; 8,97]
Woche 109	3	89,00 (3,46)	1,53 [-6,45; 9,50]
Woche 115	2	93,50 (2,12)	6,35 [-6,71; 19,41]
Woche 121	2	92,00 (2,83)	4,85 [-8,21; 17,91]
Woche 127	1	88,00 (nb)	-0,75 [-18,86; 17,37]
Woche 133	1	91,00 (nb)	2,25 [-15,86; 20,37]
Woche 139	1	88,00 (nb)	-0,75 [-18,86; 17,37]
Woche 145	1	90,00 (nb)	1,25 [-16,86; 19,37]
Woche 151	1	90,00 (nb)	1,25 [-16,86; 19,37]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	0,43 [-2,57; 3,44]; p=0,7760

a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (N=85) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

b: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

In der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen des Gesundheitszustands der Patienten. Insbesondere zeigen sich keine Verschlechterungen um die MID von 7 Punkten. Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von 0,43 Punkten (95%-KI: [-2,57; 3,44]; p=0,7760), welche sich nicht statistisch signifikant von Null unterscheidet.

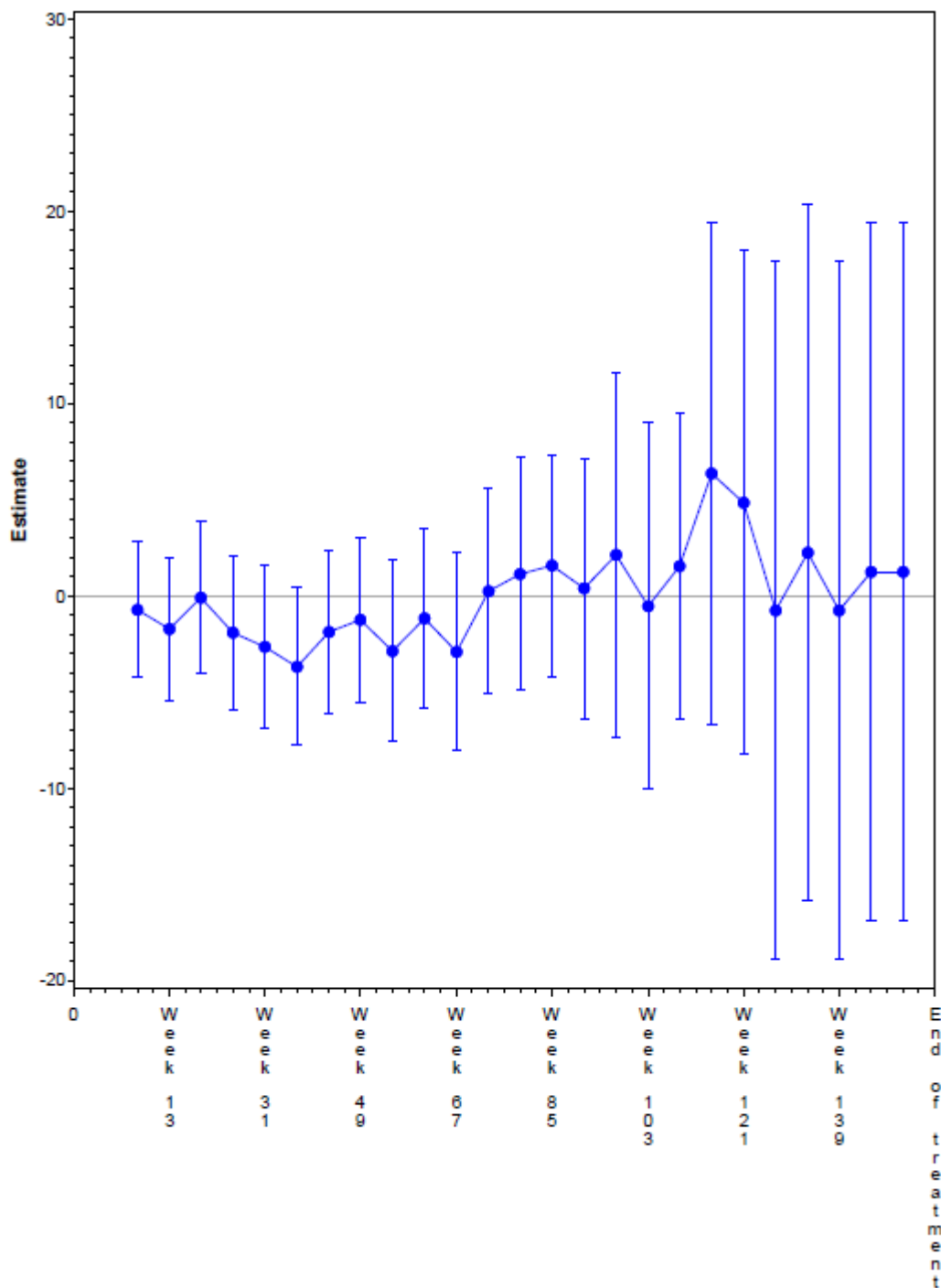


Abbildung 17: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der EQ-5D VAS (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population)

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)	
	Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite <sup>a</sup> (%)
<b>Rücklaufquoten des EQ-5D</b>		
Ausgangswert	104/116 (89,7)	104/116 (89,7)
Woche 7	79/116 (68,1)	79/101 (78,2)
Woche 13	60/116 (51,7)	60/75 (80,0)
Woche 19	55/116 (47,4)	55/64 (85,9)
Woche 25	46/116 (39,7)	46/60 (76,7)
Woche 31	40/116 (34,5)	40/56 (71,4)
Woche 37	43/116 (37,1)	43/54 (79,6)
Woche 43	40/116 (34,5)	40/50 (80,0)
Woche 49	34/116 (29,3)	34/45 (75,6)
Woche 55	30/116 (25,9)	30/41 (73,2)
Woche 61	31/116 (26,7)	31/39 (79,5)
Woche 67	23/116 (19,8)	23/38 (60,5)
Woche 73	19/116 (16,4)	19/30 (63,3)
Woche 79	13/116 (11,2)	13/24 (54,2)
Woche 85	14/116 (12,1)	14/20 (70,0)
Woche 91	10/116 (8,6)	10/13 (76,9)
Woche 97	6/116 (5,2)	6/9 (66,7)
Woche 103	5/116 (4,3)	5/8 (62,5)
Woche 109	4/116 (3,4)	4/5 (80,0)
Woche 115	3/116 (2,6)	3/5 (60,0)
Woche 121	3/116 (2,6)	3/4 (75,0)
Woche 127	1/116 (0,9)	1/2 (50,0)
Woche 133	1/116 (0,9)	1/2 (50,0)
Woche 139	1/116 (0,9)	1/2 (50,0)
Woche 145	1/116 (0,9)	1/1 (100)
Woche 151	1/116 (0,9)	1/1 (100)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	61/116 (52,6)	61/90 (67,8)
EoT <sup>b</sup>	43/116 (37,1)	43/54 (79,6)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)	
	Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite <sup>a</sup> (%)
a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.		
b: Visite zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung)		
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen.		

Die Rücklaufquote des EQ-5D auf Basis der Patienten, von denen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen, liegen zu den meisten Zeitpunkten über 70%. Bei der letzten Bewertung vor Behandlungsende liegt die Rücklaufquote bei 67,8% und zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung) bei 79,6%.

Eine vollständige Auflistung der Gründe, warum Patienten den Fragebogen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten nicht ausgefüllt haben, findet sich in Anhang 4-I. Häufigster Grund für die Nichtbeantwortung war ein Krankheitsprogress.

### Patienten mit Vorbehandlung

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>EQ-5D VAS</b>			
Ausgangswert	72	69,90 (21,22)	-
Woche 7	52	69,02 (21,90)	-0,64 [-5,33; 4,06]
Woche 13	40	68,85 (21,72)	-3,60 [-8,53; 1,33]
Woche 19	31	71,84 (16,71)	-0,55 [-6,15; 5,05]
Woche 25	29	73,24 (16,65)	-1,47 [-7,26; 4,32]
Woche 31	22	75,23 (19,41)	-1,29 [-7,59; 5,02]
Woche 37	21	75,90 (13,35)	2,58 [-3,93; 9,09]
Woche 43	22	78,91 (14,75)	3,11 [-3,14; 9,36]
Woche 49	17	74,94 (15,19)	0,29 [-6,74; 7,32]
Woche 55	17	74,29 (15,81)	-0,46 [-7,49; 6,58]
Woche 61	11	72,00 (18,09)	1,07 [-6,73; 8,87]

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
Woche 67	12	75,83 (17,08)	1,20 [-6,61; 9,00]
Woche 73	10	70,80 (18,99)	-0,69 [-8,76; 7,38]
Woche 79	12	74,33 (18,66)	2,71 [-5,36; 10,77]
Woche 85	12	74,08 (18,24)	3,42 [-4,64; 11,48]
Woche 91	10	75,30 (17,48)	2,06 [-6,01; 10,12]
Woche 97	9	76,89 (11,89)	1,19 [-7,95; 10,32]
Woche 103	9	78,67 (12,85)	3,21 [-5,92; 12,34]
Woche 109	6	72,00 (22,83)	0,12 [-10,16; 10,41]
Woche 115	8	74,88 (16,75)	0,48 [-9,16; 10,13]
Woche 121	6	73,83 (22,37)	-2,19 [-13,30; 8,93]
Woche 127	5	68,80 (18,10)	2,68 [-8,46; 13,81]
Woche 133	6	71,17 (21,90)	2,32 [-8,81; 13,45]
Woche 139	4	68,25 (33,60)	5,87 [-6,40; 18,15]
Woche 145	4	64,50 (20,17)	3,56 [-10,42; 17,54]
Woche 151	3	67,67 (24,91)	5,87 [-10,95; 22,70]
Woche 157	3	63,00 (23,30)	6,23 [-7,75; 20,21]
Woche 163	3	53,00 (22,52)	-7,58 [-21,53; 6,37]
Woche 169	1	40,00 (nb)	-1,71 [-25,03; 21,61]
Woche 175	1	40,00 (nb)	-1,71 [-25,03; 21,61]
Woche 181	2	57,50 (43,13)	1,87 [-14,95; 18,70]
Woche 187	1	88,00 (nb)	18,45 [-5,03; 41,93]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,62 [-4,64; 3,40], p=0,7631

a: Zu den Wochen 199 und 205 wurde kein Fragebogen abgegeben. Zu Woche 193 liegen keine auswertbaren Erhebungen vor.

b: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (N=58) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

c: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

In der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen des Gesundheitszustands der Patienten. Insbesondere zeigen sich lediglich zum Erhebungszeitpunkt Woche 169 eine Verschlechterungen um die MID von 7 Punkten. Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von -0,62 Punkten (95%-KI: [-4,64; 3,40];  $p=0,7631$ ), welche sich nicht statistisch signifikant von Null unterscheidet.

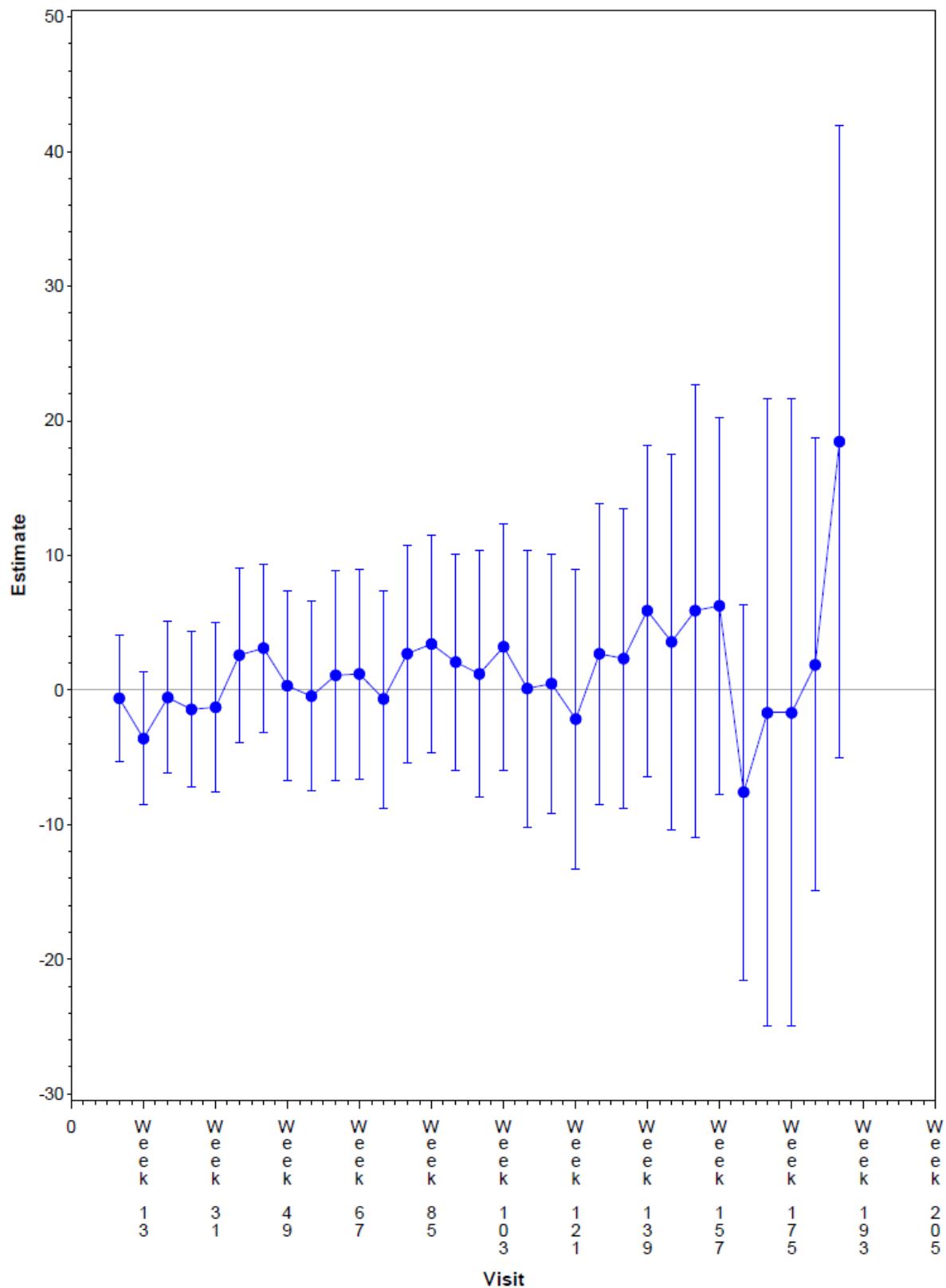


Abbildung 18: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der EQ-5D VAS (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population)

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)</b>	<b>Rücklauf/Patienten pro Visite<sup>a</sup> (%)</b>
<b>Rücklaufquoten des EQ-5D</b>		
Ausgangswert	72/88 (81,8)	72/88 (81,8)
Woche 7	56/88 (63,6)	56/69 (81,2)
Woche 13	43/88 (48,9)	43/52 (82,7)
Woche 19	36/88 (40,9)	36/41 (87,8)
Woche 25	32/88 (36,4)	32/35 (91,4)
Woche 31	26/88 (29,5)	26/35 (74,3)
Woche 37	24/88 (27,3)	24/31 (77,4)
Woche 43	25/88 (28,4)	25/28 (89,3)
Woche 49	20/88 (22,7)	20/27 (74,1)
Woche 55	19/88 (21,6)	19/22 (86,4)
Woche 61	12/88 (13,6)	12/19 (63,2)
Woche 67	14/88 (15,9)	14/18 (77,8)
Woche 73	11/88 (12,5)	11/16 (68,8)
Woche 79	14/88 (15,9)	14/17 (82,4)
Woche 85	13/88 (14,8)	13/17 (76,5)
Woche 91	12/88 (13,6)	12/14 (85,7)
Woche 97	11/88 (12,5)	11/13 (84,6)
Woche 103	11/88 (12,5)	11/12 (91,7)
Woche 109	7/88 (8,0)	7/11 (63,6)
Woche 115	9/88 (10,2)	9/12 (75,0)
Woche 121	8/88 (9,1)	8/11 (72,7)
Woche 127	7/88 (8,0)	7/10 (70,0)
Woche 133	7/88 (8,0)	7/10 (70,0)
Woche 139	5/88 (5,7)	5/8 (62,5)
Woche 145	5/88 (5,7)	5/7 (71,4)
Woche 151	4/88 (4,5)	4/6 (66,7)
Woche 157	3/88 (3,4)	3/5 (60,0)
Woche 163	4/88 (4,5)	4/5 (80,0)
Woche 169	1/88 (1,1)	1/4 (25,0)



	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite <sup>a</sup> (%)
Woche 175	1/88 (1,1)	1/2 (50,0)
Woche 181	2/88 (2,3)	2/2 (100)
Woche 187	2/88 (2,3)	2/2 (100)
Woche 193	1/88 (1,1)	1/2 (50,0)
Woche 199	0/88	0/1
Woche 205	0/88	0/1
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	50/88 (56,8)	50/83 (60,2)
EoT <sup>b</sup>	30/88 (34,1)	30/59 (50,8)

a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.  
b: Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung)  
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen.

Die Rücklaufquoten des EQ-5D auf Basis der Patienten, von denen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen, liegen zu den meisten Zeitpunkten über 70%. Bei der letzten Bewertung vor Behandlungsende liegt die Rücklaufquote bei 60,2% und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) bei 50,8%.

Eine vollständige Auflistung der Gründe, warum Patienten den Fragebogen zu den einzelnen Zeitpunkten nicht ausgefüllt haben, findet sich in Anhang 4-I. Häufigster Grund für die Nichtbeantwortung war ein Krankheitsprogress.

### Ergebnisse für EQ-5D VAS in der Gesamtschau

Wesentliche Veränderungen des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen über die EQ-5D VAS zeigen sich weder für Patienten ohne Vorbehandlung noch für Patienten mit Vorbehandlung. Insbesondere zeigen sich zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine bzw. nur eine Verschlechterung (bei Patienten mit Vorbehandlung zu Woche 169) um die MID von 7 Punkten. Für Patienten ohne Vorbehandlung zeigt die MMRM-Auswertung über die Dauer der Erhebung hinweg eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von 0,43 Punkten (95%-KI: [-2,57; 3,44]; p=0,7760), für Patienten mit Vorbehandlung zeigt sich eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung von -0,62 Punkten (95%-KI: [-4,64; 3,40]; p=0,7631). Sowohl für Patienten ohne Vorbehandlung als auch für Patienten mit Vorbehandlung konnten über die Beobachtungszeit hinweg stabile Rücklaufquoten, bezogen auf die Anzahl der Patienten, von denen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten ausgefüllte Fragebögen erwartet wurden, beobachtet werden.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.5 FACT-M – 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 4-74: Operationalisierung von FACT-M – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200	<p>Der Fragebogen FACT-M besteht aus dem generischen Grundmodul FACT-G und einem für das maligne Melanom validierten, indikationsspezifischen Erweiterungsmodul. Aufgrund der Ähnlichkeit zwischen malignem Melanom und Merkelzellkarzinom scheint der FACT-M ein angemessenes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Merkelzellkarzinom darzustellen. Die im Rahmen der Studie JAVELIN Merkel 200 demonstrierten psychometrischen Eigenschaften der Domänen des FACT-M in Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom bestätigen die Annahme der klinischen Relevanz beim Merkelzellkarzinom [34, 35, 41].</p> <p>Der FACT-G umfasst 27 Items, anhand derer die HRQoL von Patienten mit chronischen Erkrankungen hinsichtlich der folgenden vier Bereiche (Subskalen) bewertet wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliches Wohlbefinden</li> <li>• Soziales und Familiäres Wohlbefinden</li> <li>• Emotionales Wohlbefinden</li> <li>• Funktionales Wohlbefinden</li> </ul> <p>Zusammengefasst ergibt sich der FACT-G Gesamtscore, welcher Werte zwischen 0 und 108 annimmt. Das indikationsspezifische Erweiterungsmodul besteht aus weiteren 24 Items, die in zwei Subskalen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanom Subskala</li> <li>• Melanom Operationsskala</li> </ul> <p>Der FACT-M Gesamtscore errechnet sich aus dem FACT-G Gesamtscore und der Melanom Subskala und nimmt entsprechend Werte zwischen 0 und 172 an. Die Melanom Operationsskala ist als eigenständige Skala zu betrachten und nimmt Werte zwischen 0 und 32 an.</p> <p>Ergänzend wurden innerhalb der Studie zwei für das Merkelzellkarzinom-spezifische Subskalen aus den Items des FACT-M entwickelt, anhand welcher die besonderen Aspekte der HRQoL von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom abgebildet werden sollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Psychologischer Impact</li> </ul> <p>Die Merkelzellkarzinom-spezifischen Subskalen umfassen je sechs Items und bilden zusammen den FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore, welcher Werte zwischen 0 und 48 annimmt.</p> <p>Der Bezugszeitraum umfasst die vergangenen sieben Tage und ein höherer Wert entspricht stets einer besseren HRQoL.</p> <p>Aufgrund der inhaltlichen und mathematischen Verbundenheit der verschiedenen Scores wird bei der Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich der FACT-G Gesamtscore, die Melanom Subskala sowie die Melanom Operationsskala berücksichtigt. Zur Abbildung der besonderen Aspekte der HRQoL von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom wird auch der FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore als nutzenbewertungsrelevant erachtet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Patienten sollten den Fragebogen zum Zeitpunkt des Screenings, an Woche 7 und danach alle sechs Wochen während der Behandlungsphase (jeweils vor den Untersuchungen) und an der Visite zum Behandlungsende (28 [Studienteil A] bzw. 30 ± 5 [Studienteil B] Tage nach der letzten Behandlung) ausfüllen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="368 277 603 306">Statistische Analysen</p> <p data-bbox="368 315 1401 741">Es wird die Veränderung der jeweiligen Skala gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM dargestellt. Zur Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde ein lineares gemischtes Modell herangezogen, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Visiten (als kategoriale Variable) als feste Effekte beinhaltet. Auf Basis eines Modells, welches ausschließlich den Ausgangswert als festen Effekt umfasst, wurde zudem die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg berechnet. Anhand eines t-Tests wurde untersucht, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet; der p-Wert des Tests wird dargestellt. In den Modellen wird die Regressionskonstante (Intercept) als zufälliger Effekt betrachtet. Es werden die LS-Mean Schätzer der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt sowie der LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung über die Erhebungsdauer hinweg mit zugehörigen 95%-KI dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Ergebnisse der MMRM-Auswertung zu jedem Erhebungszeitpunkt.</p> <p data-bbox="368 750 1401 1025">Ergänzend wird die Rücklaufquote betrachtet. Die Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für den der FACT-M verfügbar ist, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten in der Studie und (ii) die Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden. Erwartet wurde dies von allen Patienten, die die Behandlung noch nicht beendet hatten. Bei Patienten, die die Behandlung beendet hatten, wurde für die Wochen ein Fragebogen erwartet, in denen eine Visite hätte stattfinden sollen (gemäß Visiten-Schema) und das Datum der Visite vor Behandlungsende lag. Lag das Behandlungsende mehr als 28 bzw. <math>30 \pm 5</math> Tage vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts, so wurde ebenfalls ein Fragebogen erwartet.</p> <p data-bbox="368 1034 1201 1064">Folgende supportive Analysen<sup>a</sup> wurden für ausgewählte Skalen durchgeführt:</p> <ul data-bbox="368 1072 1401 1895" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1072 1401 1137">• Gründe für die Nichtbeantwortung des Fragebogens: Es werden Häufigkeitstabellen der Gründe für die Nichtbeantwortung des FACT-M zu jedem Erhebungszeitpunkt dargestellt.</li> <li data-bbox="368 1146 1401 1267">• Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung aller weiterer Skalen: Um ein vollständiges Bild der HRQoL der Patienten abzubilden, wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM aller weiteren Subskalen des FACT-G, des FACT-M Gesamtscores und der Merkelzellkarzinom-spezifischen Subskalen dargestellt.</li> <li data-bbox="368 1276 1401 1397">• Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung<sup>b</sup>: Um den deskriptiven Verlauf der HRQoL während der Erhebung abzubilden, werden die Mittelwerte und die Veränderung der jeweiligen Skala gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt dargestellt.</li> <li data-bbox="368 1406 1401 1895">• Zeit bis zur definitiven Verschlechterung<sup>b</sup>: Es wird die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, definiert über eine MID, anhand des Kaplan-Meier-Schätzers der medianen Zeit mit zugehörigem 95%-KI, betrachtet. Hierbei wurde ein Patient als Responder gewertet, wenn er eine Verschlechterung auf der jeweiligen Skala um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert aufwies, ohne dass zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt eine Verbesserung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert auftrat. Patienten, die eine Verschlechterung um mindestens die MID im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen und für die anschließend aufgrund von Tod (innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) keine weiteren Daten verfügbar waren, wurden ebenfalls als Responder gewertet. Patienten ohne definitive Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung während der Behandlungsphase oder zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Patienten, die vor Eintritt einer definitiven Verschlechterung eine neue antineoplastische Therapie begonnen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung vor Beginn der neuen Therapie zensiert. Da für die einzelnen Skalen jeweils Spannen möglicher in der Analyse zu verwendender MID (siehe Tabelle 4-7)</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>existieren, wird die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung unter Verwendung der jeweils minimalen MID sowie der jeweils maximalen MID (Sensitivitätsanalyse) betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertungen zur Symptomatik Schmerz und Fatigue: Es wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM einzelner Items des FACT-M, die die Symptomatik Schmerz und Fatigue abbilden, dargestellt.</li> </ul> <p>Wurden einzelne Items einer Skala nicht beantwortet, wurden die fehlenden Werte – solange mehr als 50% der Items der jeweiligen Skala beantwortet wurden – durch den errechneten Durchschnittswert aus den vorhandenen Antworten der jeweiligen Skala ersetzt. Der Wert des FACT-G Gesamtscore wird als aussagekräftig angesehen, solange mehr als 80% der Items beantwortet wurden.</p> <p><b>Population</b></p> <p>Die Analysen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden auf Basis der PRO-Population durchgeführt, in die alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten und einen Fragebogen zum Zeitpunkt des Screenings und einem weiteren Erhebungszeitpunkt ausgefüllt hatten.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung wurde auf Basis der Patienten mit PRO-Ausgangswert durchgeführt.</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquote basiert auf der ITT-Population.</p>
	<p>a: Sämtliche supportive Analysen sind in Anhang 4-I zu finden.</p> <p>b: Die Auswertungen wurden für die Nutzenbewertung als primär relevant dargestellten Scores durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measure; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-M vorgenommen.

*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.*

### **Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>FACT-G Gesamtscore</b>			
Ausgangswert	98	81,29 (17,05)	-
Woche 7	73	82,03 (16,50)	-2,51 [-5,05; 0,02]
Woche 13	56	88,14 (15,16)	-0,26 [-2,96; 2,45]
Woche 19	49	90,76 (12,67)	0,53 [-2,34; 3,40]
Woche 25	42	92,69 (11,67)	-0,66 [-3,57; 2,25]
Woche 31	37	89,87 (12,21)	-2,06 [-5,13; 1,01]
Woche 37	39	92,61 (12,63)	-0,64 [-3,63; 2,35]
Woche 43	35	94,22 (10,58)	0,49 [-2,61; 3,59]
Woche 49	29	93,30 (12,35)	-1,86 [-5,01; 1,30]
Woche 55	25	92,77 (11,78)	-1,18 [-4,63; 2,27]
Woche 61	25	93,94 (10,88)	-0,32 [-3,76; 3,13]
Woche 67	18	92,61 (12,29)	-3,55 [-7,38; 0,28]
Woche 73	16	93,77 (13,45)	-1,75 [-5,73; 2,22]
Woche 79	12	96,82 (9,19)	2,01 [-2,51; 6,53]
Woche 85	11	89,20 (14,70)	-3,58 [-7,97; 0,81]
Woche 91	8	91,88 (12,71)	-1,55 [-6,63; 3,54]
Woche 97	4	92,50 (14,64)	1,37 [-5,83; 8,57]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 103	3	98,33 (3,79)	-1,35 [-9,56; 6,86]
Woche 109	3	95,33 (4,04)	-3,14 [-9,17; 2,88]
Woche 115	2	102,00 (5,66)	3,55 [-6,41; 13,51]
Woche 121	2	96,92 (8,37)	-1,54 [-11,50; 8,42]
Woche 127	1	92,00 (nb)	-1,35 [-15,19; 12,50]
Woche 133	1	93,00 (nb)	-0,35 [-14,19; 13,50]
Woche 139	1	98,00 (nb)	4,65 [-9,19; 18,50]
Woche 145	1	94,00 (nb)	0,65 [-13,19; 14,50]
Woche 151	1	91,00 (nb)	-2,35 [-16,19; 11,50]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-0,80 [-3,00; 1,36]; p=0,4694
<b>Melanom Subskala</b>			
Ausgangswert	98	54,44 (7,36)	-
Woche 7	73	54,38 (7,65)	-1,66 [-3,06; -0,26]
Woche 13	56	56,20 (5,83)	-1,43 [-2,93; 0,06]
Woche 19	49	57,47 (6,12)	-0,75 [-2,34; 0,83]
Woche 25	42	58,56 (5,24)	-0,74 [-2,34; 0,87]
Woche 31	37	57,78 (5,16)	-1,21 [-2,90; 0,47]
Woche 37	39	57,39 (9,87)	-2,02 [-3,68; -0,37]
Woche 43	35	58,94 (4,57)	-0,27 [-1,97; 1,43]
Woche 49	29	58,86 (5,32)	-0,15 [-1,88; 1,58]
Woche 55	25	57,72 (6,41)	-2,05 [-3,94; -0,17]
Woche 61	25	59,80 (2,87)	-0,81 [-2,69; 1,08]
Woche 67	18	60,17 (2,75)	-0,78 [-2,87; 1,31]
Woche 73	16	59,94 (3,47)	-0,62 [-2,78; 1,55]
Woche 79	12	59,67 (5,63)	-0,26 [-2,72; 2,19]
Woche 85	11	59,36 (4,78)	-0,37 [-2,76; 2,02]
Woche 91	8	60,63 (2,50)	-0,92 [-3,67; 1,83]
Woche 97	4	60,50 (3,87)	-1,13 [-5,01; 2,76]
Woche 103	4	61,75 (1,71)	-0,93 [-4,82; 2,96]
Woche 109	3	60,00 (1,00)	-1,38 [-4,64; 1,88]
Woche 115	2	62,00 (1,41)	-0,03 [-5,40; 5,34]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 121	2	62,50 (0,71)	0,47 [-4,90; 5,84]
Woche 127	1	63,00 (nb)	1,32 [-6,13; 8,78]
Woche 133	1	61,00 (nb)	-0,68 [-8,13; 6,78]
Woche 139	1	62,00 (nb)	0,32 [-7,13; 7,78]
Woche 145	1	61,00 (nb)	-0,68 [-8,13; 6,78]
Woche 151	1	62,00 (nb)	0,32 [-7,13; 7,78]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-0,91 [-2,12; 0,31]; p=0,1448
<b>Melanom Operationsskala</b>			
Ausgangswert	97	25,87 (6,28)	-
Woche 7	73	26,62 (6,83)	0,14 [-0,89; 1,17]
Woche 13	56	27,57 (5,36)	-0,28 [-1,38; 0,82]
Woche 19	48	29,27 (2,78)	0,72 [-0,44; 1,88]
Woche 25	41	29,37 (2,41)	0,78 [-0,40; 1,96]
Woche 31	37	29,92 (2,51)	1,10 [-0,13; 2,33]
Woche 37	38	28,32 (4,96)	-0,06 [-1,27; 1,14]
Woche 43	35	29,51 (2,77)	1,27 [0,03; 2,51]
Woche 49	29	29,83 (2,95)	0,98 [-0,28; 2,24]
Woche 55	25	29,28 (3,03)	0,39 [-0,98; 1,75]
Woche 61	25	29,08 (3,65)	0,95 [-0,42; 2,31]
Woche 67	18	27,78 (6,49)	-0,16 [-1,66; 1,34]
Woche 73	16	29,13 (2,42)	0,47 [-1,08; 2,03]
Woche 79	12	29,08 (3,80)	0,25 [-1,51; 2,00]
Woche 85	11	29,18 (3,28)	0,87 [-0,84; 2,58]
Woche 91	8	28,13 (4,16)	0,24 [-1,72; 2,20]
Woche 97	4	28,50 (4,51)	0,72 [-2,03; 3,46]
Woche 103	4	24,25 (9,00)	-2,74 [-5,49; 0,02]
Woche 109	3	23,67 (7,64)	-0,77 [-3,08; 1,54]
Woche 115	2	26,50 (6,36)	3,32 [-0,46; 7,10]
Woche 121	2	22,00 (1,41)	-1,18 [-4,96; 2,60]
Woche 127	1	23,00 (nb)	2,20 [-3,04; 7,44]
Woche 133	1	23,00 (nb)	2,20 [-3,04; 7,44]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 139	1	21,00 (nb)	0,20 [-5,04; 5,44]
Woche 145	1	19,00 (nb)	-1,80 [-7,04; 3,44]
Woche 151	1	22,00 (nb)	1,20 [-4,04; 6,44]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	0,50 [-0,42; 1,42]; p=0,2849
<b>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>			
Ausgangswert	98	34,80 (9,33)	-
Woche 7	73	35,38 (8,46)	-1,24 [-2,68; 0,19]
Woche 13	56	37,93 (7,82)	-1,13 [-2,65; 0,40]
Woche 19	49	40,02 (6,77)	0,33 [-1,27; 1,94]
Woche 25	42	40,81 (6,18)	-0,54 [-2,17; 1,08]
Woche 31	37	40,14 (5,86)	-0,69 [-2,39; 1,01]
Woche 37	39	40,69 (7,24)	-0,72 [-2,38; 0,94]
Woche 43	35	42,03 (5,27)	0,40 [-1,31; 2,12]
Woche 49	29	41,24 (6,07)	-0,64 [-2,38; 1,11]
Woche 55	25	40,76 (6,97)	-1,02 [-2,91; 0,86]
Woche 61	25	42,36 (4,13)	-0,11 [-2,00; 1,77]
Woche 67	18	42,22 (5,05)	-0,94 [-3,01; 1,14]
Woche 73	16	42,81 (4,71)	-0,18 [-2,32; 1,97]
Woche 79	12	43,00 (4,65)	0,33 [-2,09; 2,76]
Woche 85	11	40,73 (6,03)	-1,01 [-3,37; 1,34]
Woche 91	8	42,63 (3,54)	0,30 [-2,41; 3,00]
Woche 97	4	42,00 (2,94)	0,87 [-2,92; 4,65]
Woche 103	3	42,00 (1,73)	-1,45 [-5,75; 2,86]
Woche 109	3	43,67 (1,53)	-0,83 [-4,01; 2,36]
Woche 115	2	45,00 (4,24)	0,39 [-4,81; 5,60]
Woche 121	2	44,50 (3,54)	-0,11 [-5,31; 5,10]
Woche 127	1	43,00 (nb)	0,91 [-6,31; 8,13]
Woche 133	1	42,00 (nb)	-0,09 [-7,31; 7,13]
Woche 139	1	43,00 (nb)	0,91 [-6,31; 8,13]
Woche 145	1	42,00 (nb)	-0,09 [-7,31; 7,13]
Woche 151	1	44,00 (nb)	1,91 [-5,31; 9,13]



	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-0,32 [-1,60; 0,96]; p=0,6203

a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (FACT-G Gesamtscore, Melanom Subskala, FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore: N=85; Melanom Operationsskala: N=84) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

b: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung.

In der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, gemessen über den FACT-G Gesamtscore sowie die Melanom Subskala und die Melanom Operationsskala. Auch anhand des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore zeigen sich in der MMRM-Analyse keine relevanten Veränderungen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Insbesondere zeigen sich kaum Verschlechterungen um die jeweiligen MID von 4 Punkten beim FACT-G Gesamtscore, von 2 Punkten bei der Melanom Subskala, von 1 Punkt bei der Melanom Operationsskala und von 2 Punkten beim FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore.

Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung des FACT-G Gesamtscores von -0,80 Punkten (95%-KI: [-3,00; 1,36]; p=0,4694), der Melanom Subskala von -0,91 Punkten (95%-KI: [-2,12; 0,31]; p=0,1448), der Melanom Operationsskala von 0,50 Punkten (95%-KI: [-0,42; 1,42]; p=0,2849) und des Merkelzellkarzinom-spezifischen Summenscores von -0,32 Punkten (95%-KI: [-1,60; 0,96]; p=0,6203). Somit zeigt sich für keine der Skalen eine Veränderung, die sich statistisch signifikant von Null unterscheidet.

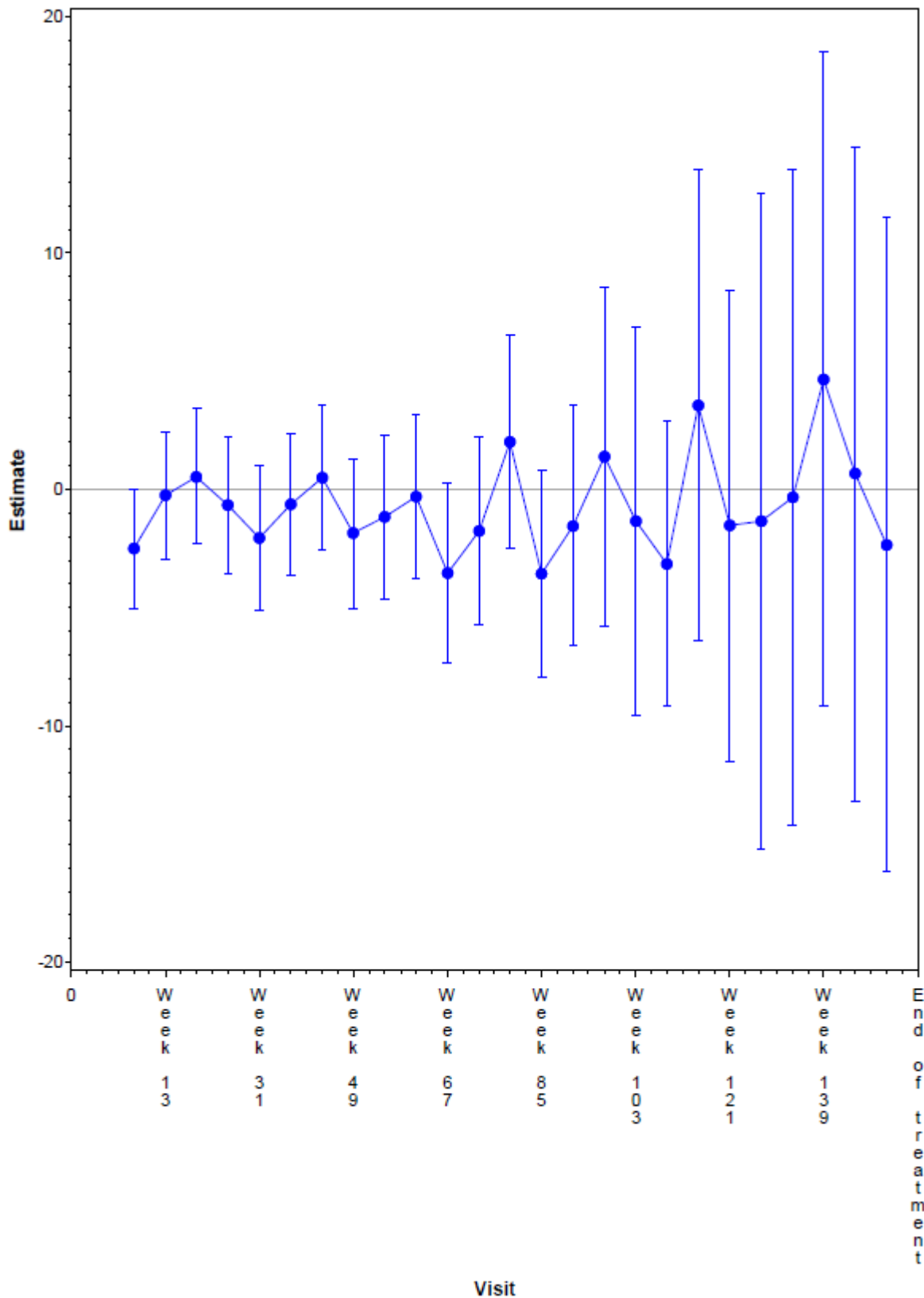


Abbildung 19: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) des FACT-G Gesamtscores (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population)

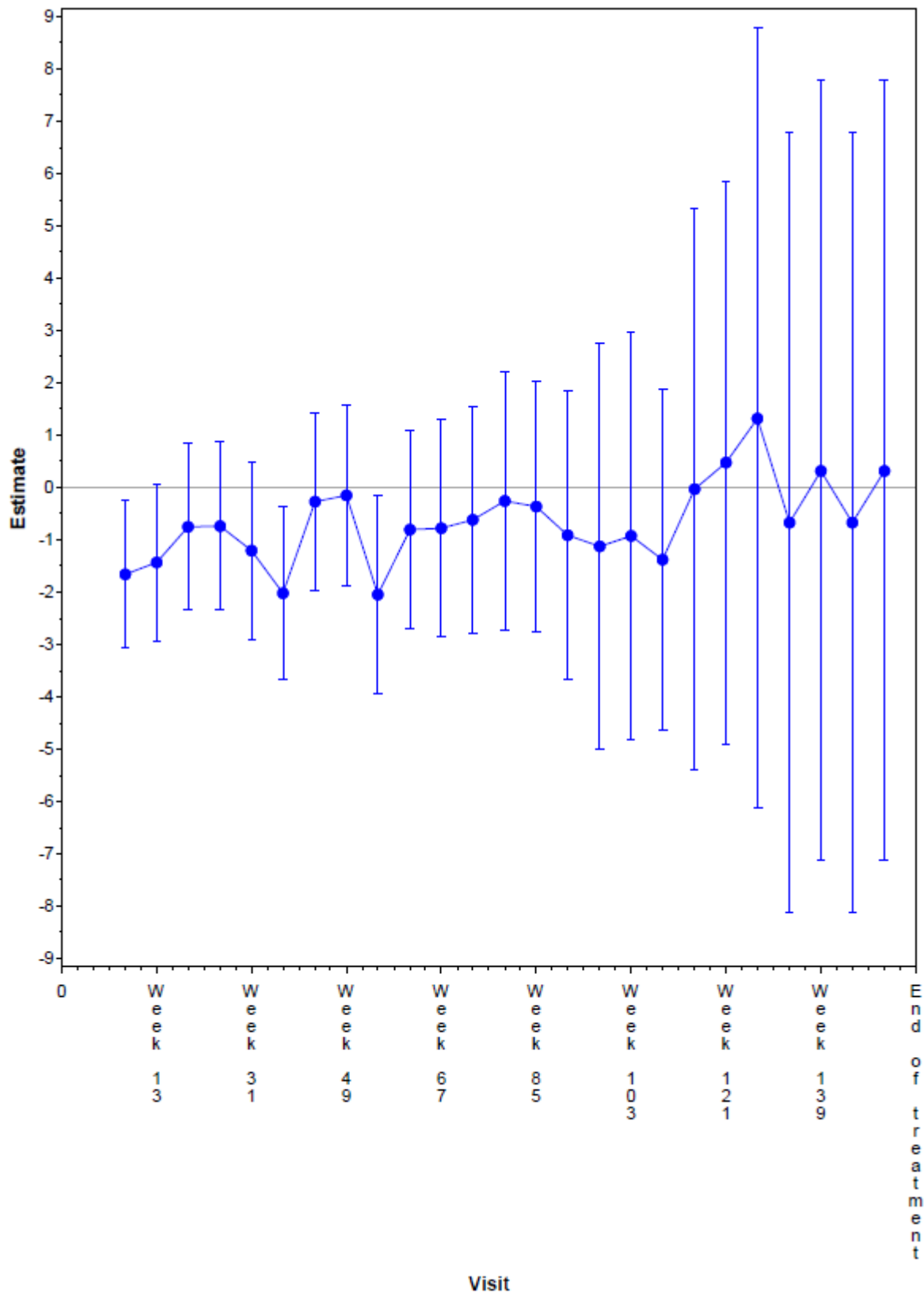


Abbildung 20: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Subskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population)

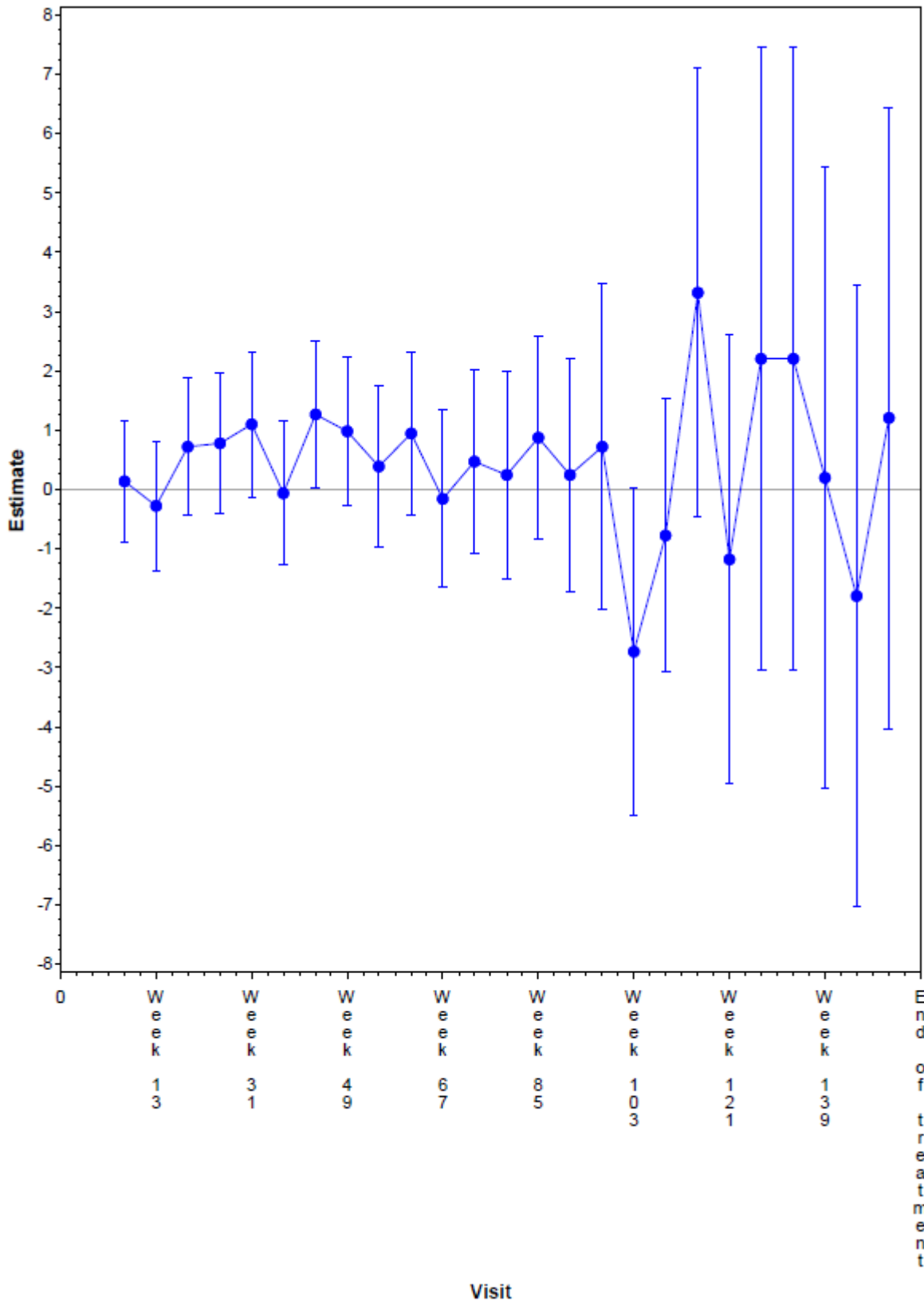


Abbildung 21: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Operationskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population)

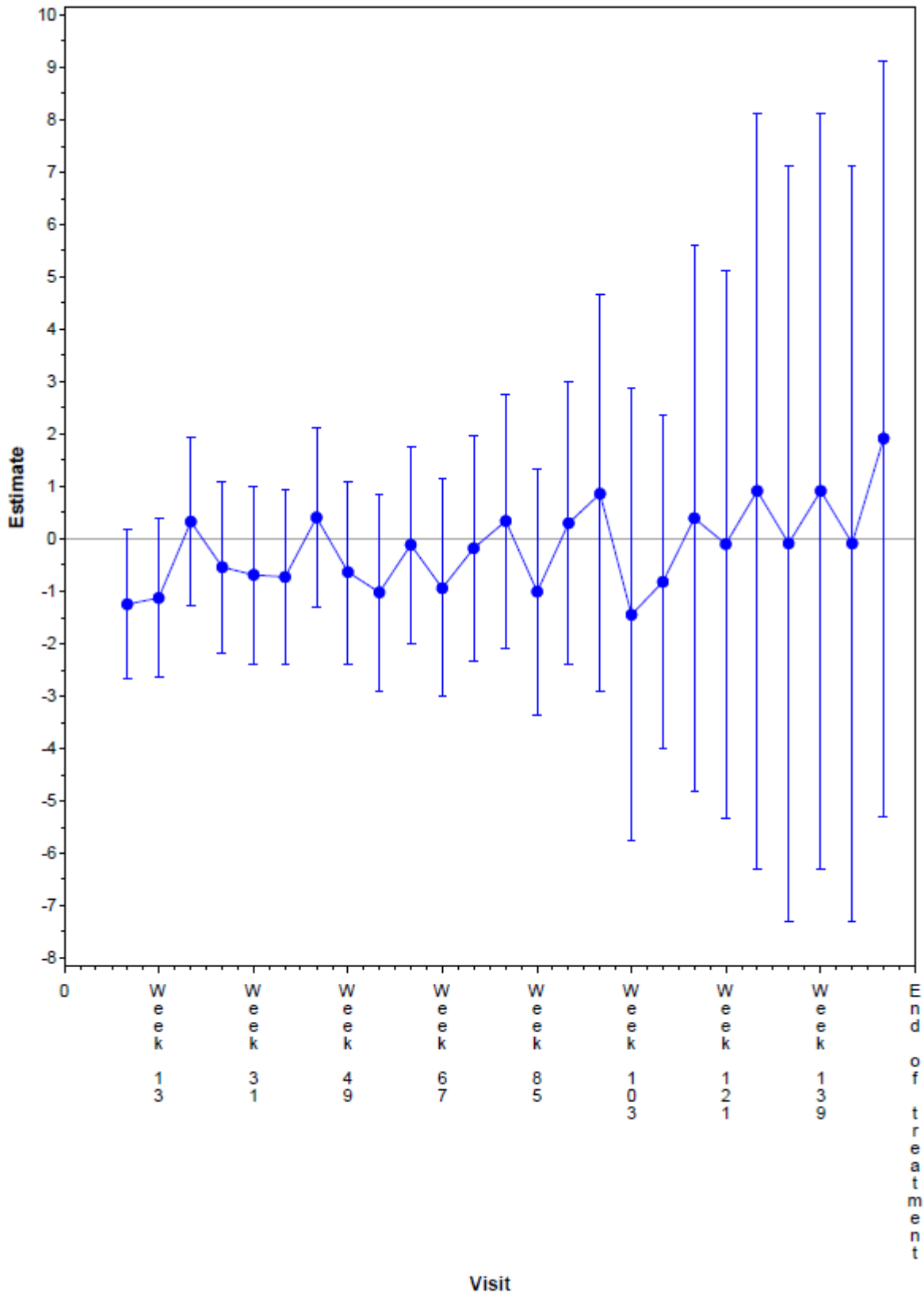


Abbildung 22: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, PRO-Population)

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)</b>	<b>Rücklauf/Patienten pro Visite<sup>a</sup> (%)</b>
<b>Rücklaufquoten des FACT-M</b>		
Ausgangswert	102/116 (87,9)	102/116 (87,9)
Woche 7	79/116 (68,1)	79/101 (78,2)
Woche 13	60/116 (51,7)	60/75 (80,0)
Woche 19	54/116 (46,6)	54/64 (84,4)
Woche 25	46/116 (39,7)	46/60 (76,7)
Woche 31	40/116 (34,5)	40/56 (71,4)
Woche 37	43/116 (37,1)	43/54 (79,6)
Woche 43	40/116 (34,5)	40/50 (80,0)
Woche 49	34/116 (29,3)	34/45 (75,6)
Woche 55	30/116 (25,9)	30/41 (73,2)
Woche 61	31/116 (26,7)	31/39 (79,5)
Woche 67	23/116 (19,8)	23/38 (60,5)
Woche 73	19/116 (16,4)	19/30 (63,3)
Woche 79	13/116 (11,2)	13/24 (54,2)
Woche 85	13/116 (11,2)	13/20 (65,0)
Woche 91	10/116 (8,6)	10/13 (76,9)
Woche 97	6/116 (5,2)	6/9 (66,7)
Woche 103	5/116 (4,3)	5/8 (62,5)
Woche 109	4/116 (3,4)	4/5 (80,0)
Woche 115	3/116 (2,6)	3/5 (60,0)
Woche 121	3/116 (2,6)	3/4 (75,0)
Woche 127	1/116 (0,9)	1/2 (50,0)
Woche 133	1/116 (0,9)	1/2 (50,0)
Woche 139	1/116 (0,9)	1/2 (50,0)
Woche 145	1/116 (0,9)	1/1 (100)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)	
	Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite <sup>a</sup> (%)
Woche 151	1/116 (0,9)	1/1 (100)
Letzte Bewertung vor EoT	61/116 (52,6)	61/90 (67,8)
EoT <sup>b</sup>	43/116 (37,1)	43/54 (79,6)

a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.  
b: Visite zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung)  
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma.

Die Rücklaufquote des FACT-M auf Basis der Patienten, von denen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen, liegen zu den meisten Zeitpunkten über 70%. Bei der letzten Bewertung vor Behandlungsende liegt die Rücklaufquote bei 67,8% und zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung) bei 79,6%.

Eine vollständige Auflistung der Gründe, warum Patienten den Fragebogen zu den einzelnen Zeitpunkten nicht ausgefüllt haben, findet sich in Anhang 4-I. Häufigster Grund für die Nichtbeantwortung war ein Krankheitsprogress.

### Patienten mit Vorbehandlung

Tabelle 4-78: Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>FACT-G Gesamtscore</b>			
Ausgangswert	70	78,22 (17,71)	-
Woche 7	51	77,30 (16,27)	-2,28 [-5,43; 0,87]
Woche 13	38	79,04 (12,89)	-4,00 [-7,25; -0,74]
Woche 19	29	79,48 (16,19)	-2,46 [-6,10; 1,17]
Woche 25	27	84,48 (12,89)	-0,63 [-4,37; 3,10]
Woche 31	20	84,55 (14,78)	-2,57 [-6,60; 1,46]
Woche 37	19	84,70 (12,88)	-0,84 [-4,99; 3,31]
Woche 43	21	81,62 (13,71)	-2,67 [-6,62; 1,28]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 49	16	79,45 (16,87)	-4,94 [-9,31; -0,57]
Woche 55	16	78,79 (15,01)	-5,42 [-9,80; -1,05]
Woche 61	10	77,25 (14,92)	-3,26 [-8,05; 1,53]
Woche 67	11	82,58 (11,72)	-1,52 [-6,32; 3,27]
Woche 73	8	82,75 (11,18)	-2,89 [-7,99; 2,21]
Woche 79	10	83,67 (10,49)	-2,39 [-7,49; 2,71]
Woche 85	10	83,20 (12,08)	-1,20 [-6,30; 3,90]
Woche 91	8	88,23 (7,70)	0,05 [-5,05; 5,15]
Woche 97	8	87,25 (8,64)	-1,39 [-6,91; 4,13]
Woche 103	8	83,73 (11,01)	-4,77 [-10,29; 0,75]
Woche 109	5	83,23 (19,14)	-5,09 [-11,71; 1,52]
Woche 115	6	82,72 (10,55)	-4,60 [-10,75; 1,56]
Woche 121	5	78,37 (19,85)	-8,66 [-15,28; -2,05]
Woche 127	4	76,88 (11,74)	-7,30 [-14,56; -0,03]
Woche 133	4	80,25 (7,27)	-6,05 [-13,31; 1,21]
Woche 139	3	71,67 (9,01)	-11,71 [-19,93; -3,50]
Woche 145	2	82,25 (14,50)	-3,14 [-12,99; 6,70]
Woche 151	2	84,00 (8,49)	-1,39 [-11,24; 8,45]
Woche 157	2	82,50 (12,02)	-2,89 [-12,74; 6,95]
Woche 163	2	75,50 (7,78)	-8,93 [-18,75; 0,88]
Woche 169	1	70,83 (nb)	-10,19 [-23,73; 3,35]
Woche 175	1	68,67 (nb)	-12,36 [-25,90; 1,18]
Woche 181	2	78,50 (12,02)	-6,89 [-16,74; 2,95]
Woche 187	1	88,33 (nb)	-1,43 [-15,06; 12,21]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-2,57 [-5,32; 0,17]; p=0,0661
<b>Melanom Subskala</b>			
Ausgangswert	70	50,51 (9,00)	-
Woche 7	51	50,29 (8,65)	-0,72 [-2,18; 0,73]
Woche 13	38	51,45 (7,71)	-0,54 [-2,06; 0,98]
Woche 19	29	51,55 (8,18)	0,27 [-1,47; 2,00]
Woche 25	27	53,89 (6,52)	1,54 [-0,27; 3,34]



	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
Woche 31	20	53,85 (7,51)	0,76 [-1,22; 2,73]
Woche 37	19	53,68 (7,23)	1,93 [-0,12; 3,97]
Woche 43	21	53,11 (7,19)	0,93 [-0,99; 2,86]
Woche 49	16	52,50 (7,00)	1,27 [-0,90; 3,44]
Woche 55	16	50,63 (8,36)	-0,63 [-2,80; 1,54]
Woche 61	10	49,80 (7,77)	0,85 [-1,56; 3,26]
Woche 67	11	51,82 (5,27)	1,66 [-0,76; 4,07]
Woche 73	8	52,13 (5,94)	0,23 [-2,36; 2,81]
Woche 79	10	53,00 (6,88)	0,85 [-1,74; 3,43]
Woche 85	10	51,90 (7,00)	1,11 [-1,47; 3,70]
Woche 91	8	54,13 (4,12)	2,31 [-0,27; 4,90]
Woche 97	8	55,00 (4,60)	0,75 [-2,08; 3,57]
Woche 103	8	53,88 (5,44)	0,84 [-1,98; 3,66]
Woche 109	5	53,80 (4,97)	0,29 [-3,15; 3,72]
Woche 115	6	52,17 (5,91)	-0,45 [-3,63; 2,72]
Woche 121	5	50,80 (7,56)	-2,45 [-5,89; 0,98]
Woche 127	4	51,75 (3,86)	-0,14 [-3,93; 3,65]
Woche 133	4	53,50 (4,20)	1,05 [-2,74; 4,84]
Woche 139	3	49,67 (7,23)	-2,70 [-7,01; 1,62]
Woche 145	2	51,50 (4,95)	-1,85 [-7,05; 3,36]
Woche 151	2	55,50 (3,54)	2,15 [-3,05; 7,36]
Woche 157	2	56,00 (2,83)	2,65 [-2,55; 7,86]
Woche 163	2	51,50 (2,12)	-0,85 [-6,03; 4,34]
Woche 169	1	53,00 (nb)	0,93 [-6,27; 8,13]
Woche 175	1	53,00 (nb)	0,93 [-6,27; 8,13]
Woche 181	2	54,00 (1,41)	0,65 [-4,55; 5,86]
Woche 187	1	58,00 (nb)	3,38 [-3,88; 10,63]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,09 [-1,35; 1,16]; p=0,8840
<b>Melanom Operationsskala</b>			
Ausgangswert	70	26,10 (6,10)	-
Woche 7	51	25,86 (7,11)	-0,82 [-2,06; 0,43]

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
Woche 13	38	26,37 (5,87)	-1,08 [-2,37; 0,21]
Woche 19	29	25,93 (6,81)	-1,21 [-2,67; 0,25]
Woche 25	27	28,56 (3,42)	-0,15 [-1,65; 1,36]
Woche 31	20	29,35 (3,25)	0,26 [-1,37; 1,90]
Woche 37	19	28,37 (3,27)	0,08 [-1,61; 1,77]
Woche 43	20	26,80 (4,80)	-0,96 [-2,58; 0,66]
Woche 49	16	27,63 (3,52)	-0,36 [-2,15; 1,43]
Woche 55	16	26,88 (5,30)	-1,01 [-2,80; 0,78]
Woche 61	10	26,20 (4,05)	-0,68 [-2,65; 1,29]
Woche 67	11	28,91 (2,98)	1,56 [-0,41; 3,54]
Woche 73	8	27,13 (3,91)	-0,15 [-2,26; 1,96]
Woche 79	10	27,10 (4,18)	-0,34 [-2,44; 1,77]
Woche 85	10	28,40 (3,17)	1,21 [-0,90; 3,31]
Woche 91	8	28,75 (2,43)	0,91 [-1,20; 3,01]
Woche 97	8	28,00 (2,00)	-0,15 [-2,44; 2,15]
Woche 103	8	28,25 (3,54)	0,17 [-2,12; 2,46]
Woche 109	5	29,40 (1,95)	1,10 [-1,66; 3,87]
Woche 115	6	28,17 (2,32)	-0,16 [-2,73; 2,40]
Woche 121	5	26,80 (3,63)	-1,20 [-3,97; 1,56]
Woche 127	4	27,00 (1,83)	-0,21 [-3,26; 2,83]
Woche 133	4	26,25 (4,92)	-0,54 [-3,58; 2,51]
Woche 139	3	24,00 (5,29)	-3,54 [-6,99; -0,08]
Woche 145	2	22,50 (4,95)	-4,46 [-8,62; -0,30]
Woche 151	2	25,50 (3,54)	-1,46 [-5,62; 2,70]
Woche 157	2	28,00 (0,00)	1,04 [-3,12; 5,20]
Woche 163	2	26,50 (2,12)	-0,84 [-4,98; 3,30]
Woche 169	1	25,00 (nb)	-2,70 [-8,44; 3,04]
Woche 175	1	26,00 (nb)	-1,70 [-7,44; 4,04]
Woche 181	2	26,00 (1,41)	-0,96 [-5,12; 3,20]
Woche 187	1	25,00 (nb)	-1,22 [-7,00; 4,55]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,63 [-1,72; 0,45]; p=0,2525

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<b>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>			
Ausgangswert	70	32,60 (9,53)	-
Woche 7	51	32,61 (9,04)	-0,63 [-2,43; 1,17]
Woche 13	38	34,16 (7,66)	-1,30 [-3,16; 0,57]
Woche 19	29	33,14 (8,64)	-0,91 [-3,00; 1,17]
Woche 25	27	36,33 (6,91)	0,44 [-1,70; 2,59]
Woche 31	20	37,05 (7,51)	-0,21 [-2,53; 2,11]
Woche 37	19	36,32 (7,06)	0,78 [-1,60; 3,17]
Woche 43	21	35,52 (7,66)	0,09 [-2,18; 2,36]
Woche 49	16	35,00 (9,41)	-0,02 [-2,54; 2,49]
Woche 55	16	33,31 (8,35)	-1,55 [-4,06; 0,97]
Woche 61	10	31,90 (9,15)	-0,20 [-2,96; 2,56]
Woche 67	11	34,45 (4,52)	0,09 [-2,67; 2,85]
Woche 73	8	35,50 (5,98)	0,13 [-2,80; 3,07]
Woche 79	10	36,90 (6,14)	1,17 [-1,76; 4,11]
Woche 85	10	36,20 (5,96)	1,39 [-1,54; 4,33]
Woche 91	8	38,13 (4,36)	2,29 [-0,64; 5,23]
Woche 97	8	37,88 (4,29)	0,68 [-2,50; 3,86]
Woche 103	8	36,88 (4,70)	0,26 [-2,92; 3,44]
Woche 109	5	37,80 (5,07)	1,16 [-2,65; 4,98]
Woche 115	6	35,17 (5,88)	-0,98 [-4,53; 2,56]
Woche 121	5	32,80 (8,64)	-3,46 [-7,28; 0,35]
Woche 127	4	31,75 (6,24)	-3,06 [-7,25; 1,13]
Woche 133	4	33,50 (6,03)	-1,84 [-6,03; 2,35]
Woche 139	3	31,67 (2,52)	-3,66 [-8,40; 1,07]
Woche 145	2	33,00 (7,07)	-2,80 [-8,48; 2,89]
Woche 151	2	36,50 (4,95)	0,70 [-4,98; 6,39]
Woche 157	2	36,00 (7,07)	0,20 [-5,48; 5,89]
Woche 163	2	32,00 (4,24)	-3,21 [-8,87; 2,46]
Woche 169	1	29,00 (nb)	-4,91 [-12,73; 2,91]
Woche 175	1	28,00 (nb)	-5,91 [-13,73; 1,91]

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
Woche 181	2	35,00 (7,07)	-0,80 [-6,48; 4,89]
Woche 187	1	41,00 (nb)	3,31 [-4,56; 11,19]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,47 [-2,08; 1,14]; p=0,5638

a: Zu den Wochen 199 und 205 wurde kein Fragebogen abgegeben. Zu Woche 193 liegen keine auswertbaren Erhebungen vor.

b: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (N=57) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

c: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung.

In der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A zeigen sich anhand der Auswertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten keine wesentlichen Veränderungen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, gemessen über den FACT-G Gesamtscore sowie die Melanom Subskala und die Melanom Operationsskala. Auch anhand des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore zeigen sich in der MMRM-Analyse keine relevanten Veränderungen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Insbesondere zeigen sich kaum Verschlechterungen um die jeweiligen MID von 4 Punkten beim FACT-G Gesamtscore, von 2 Punkten bei der Melanom Subskala, von 1 Punkt bei der Melanom Operationsskala und von 2 Punkten beim FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore.

Über die Dauer der Erhebung hinweg zeigt die Analyse eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung des FACT-G Gesamtscores von -2,57 Punkten (95%-KI: [-5,32; 0,17]; p=0,0661), der Melanom Subskala von -0,09 Punkten (95%-KI: [-1,35; 1,16]; p=0,8840), der Melanom Operationsskala von -0,63 Punkten (95%-KI: [-1,72; 0,45]; p=0,2525) und des Merkelzellkarzinom-spezifischen Summenscores von -0,47 Punkten (95%-KI: [-2,08; 1,14]; p=0,5638). Somit zeigt sich für keine der Skalen eine Veränderung, die sich statistisch signifikant von Null unterscheidet.

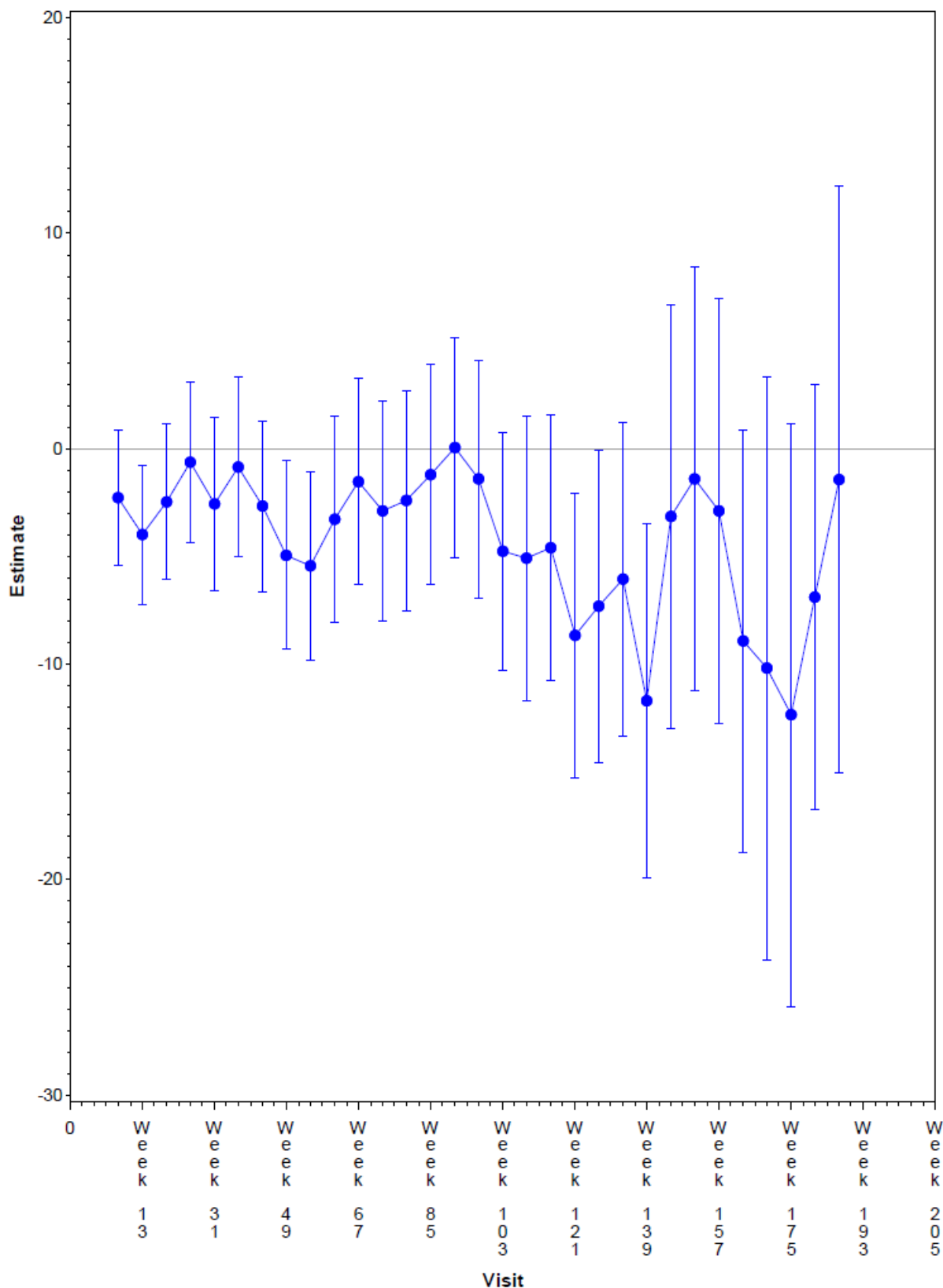


Abbildung 23: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) des FACT-G Gesamtscores (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population)

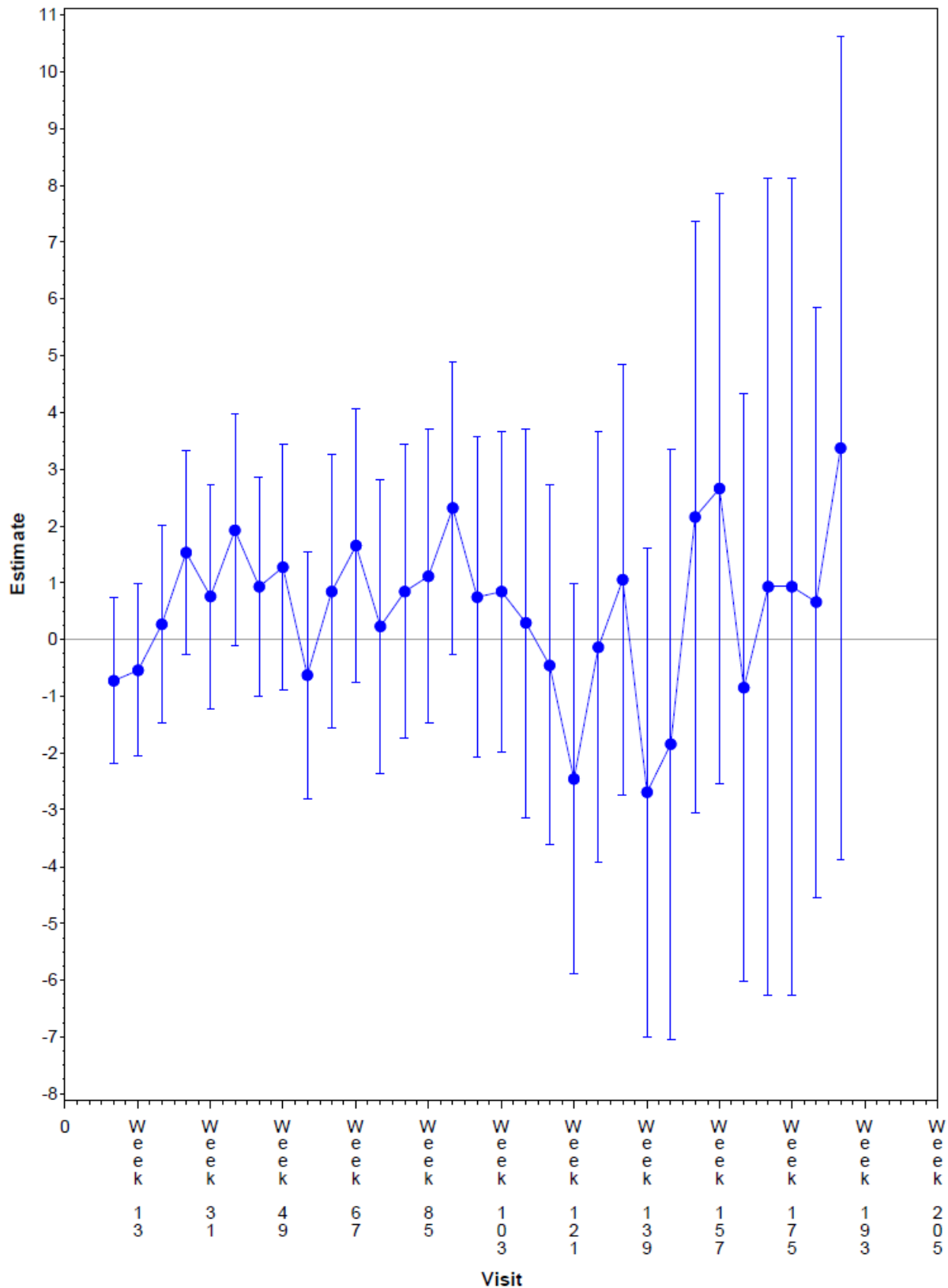


Abbildung 24: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Subskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population)

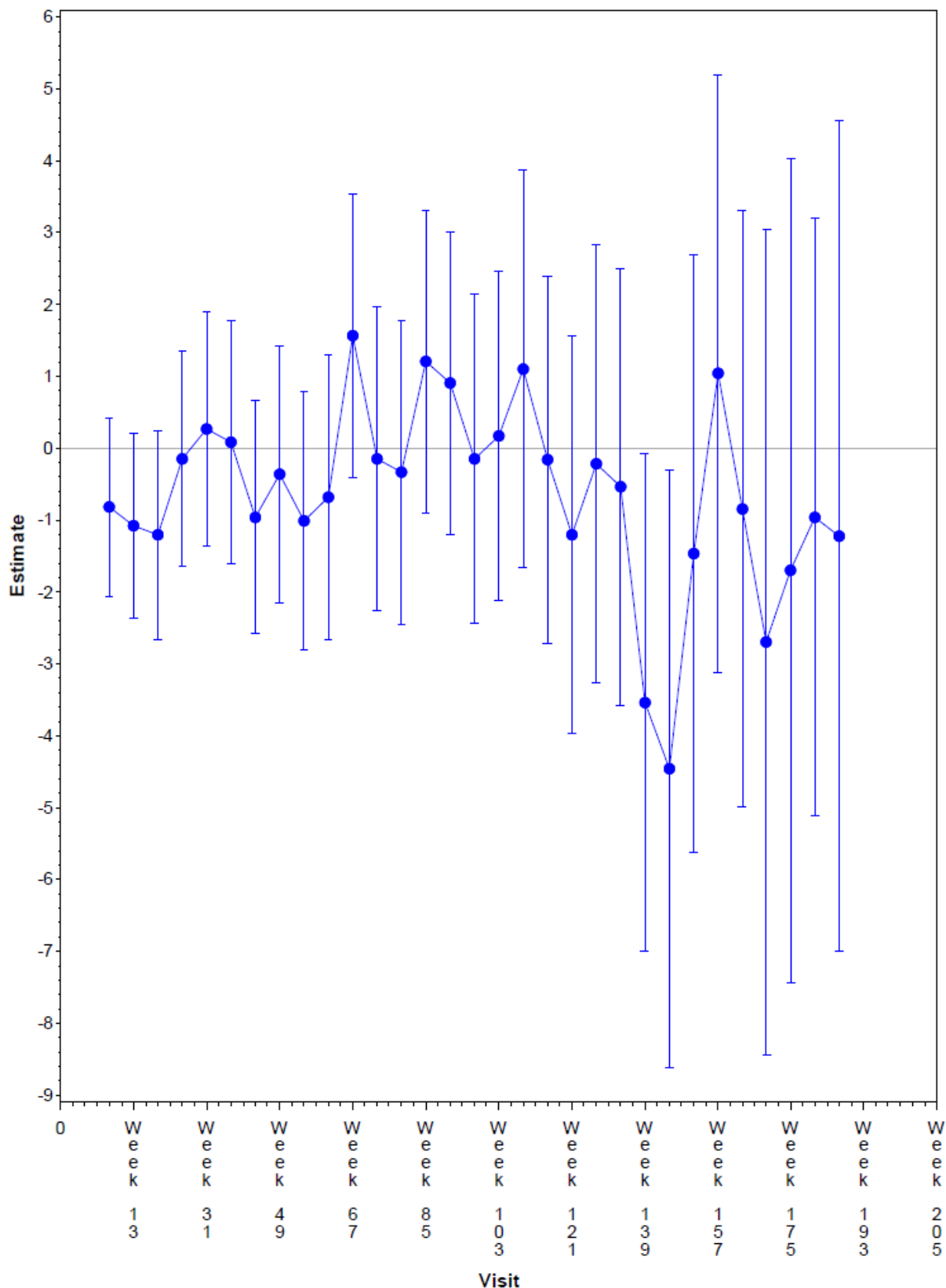


Abbildung 25: Veränderung (LS-Mean [95%-KI]) der Melanom Operationskala (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population)

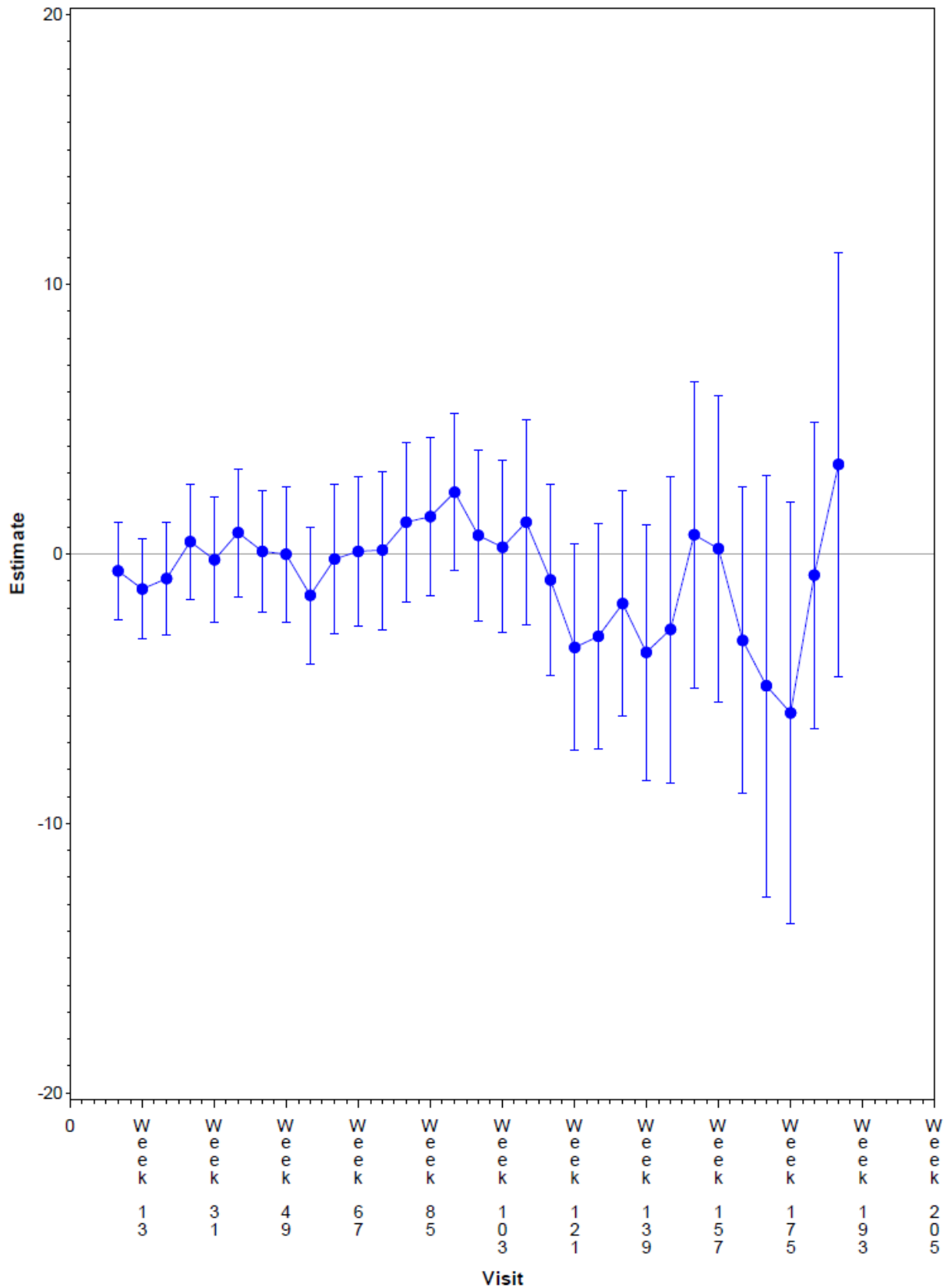




Tabelle 4-79: Rücklaufquoten des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)</b>	<b>Rücklauf/Patienten pro Visite<sup>a</sup> (%)</b>
<b>Rücklaufquoten des FACT-M</b>		
Ausgangswert	70/88 (79,5)	70/88 (79,5)
Woche 7	55/88 (62,5)	55/69 (79,7)
Woche 13	42/88 (47,7)	42/52 (80,8)
Woche 19	35/88 (39,8)	35/41 (85,4)
Woche 25	31/88 (35,2)	31/35 (88,6)
Woche 31	25/88 (28,4)	25/35 (71,4)
Woche 37	23/88 (26,1)	23/31 (74,2)
Woche 43	25/88 (28,4)	25/28 (89,3)
Woche 49	20/88 (22,7)	20/27 (74,1)
Woche 55	19/88 (21,6)	19/22 (86,4)
Woche 61	12/88 (13,6)	12/19 (63,2)
Woche 67	14/88 (15,9)	14/18 (77,8)
Woche 73	11/88 (12,5)	11/16 (68,8)
Woche 79	14/88 (15,9)	14/17 (82,4)
Woche 85	13/88 (14,8)	13/17 (76,5)
Woche 91	12/88 (13,6)	12/14 (85,7)
Woche 97	11/88 (12,5)	11/13 (84,6)
Woche 103	11/88 (12,5)	11/12 (91,7)
Woche 109	7/88 (8,0)	7/11 (63,6)
Woche 115	9/88 (10,2)	9/12 (75,0)
Woche 121	8/88 (9,1)	8/11 (72,7)
Woche 127	7/88 (8,0)	7/10 (70,0)
Woche 133	7/88 (8,0)	7/10 (70,0)
Woche 139	5/88 (5,7)	5/8 (62,5)
Woche 145	5/88 (5,7)	5/7 (71,4)
Woche 151	4/88 (4,5)	4/6 (66,7)
Woche 157	3/88 (3,4)	3/5 (60,0)
Woche 163	4/88 (4,5)	4/5 (80,0)
Woche 169	1/88 (1,1)	1/4 (25,0)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)	
	Rücklauf/Gesamtzahl Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite <sup>a</sup> (%)
Woche 175	1/88 (1,1)	1/2 (50,0)
Woche 181	2/88 (2,3)	2/2 (100)
Woche 187	2/88 (2,3)	2/2 (100)
Woche 193	1/88 (1,1)	1/2 (50,0)
Woche 199	0/88	0/1
Woche 205	0/88	0/1
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	50/88 (56,8)	50/83 (60,2)
EoT <sup>b</sup>	30/88 (34,1)	30/59 (50,8)

a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.  
b: Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung)  
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma.

Die Rücklaufquote des FACT-M auf Basis der Patienten, von denen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen, liegen zu den meisten Zeitpunkten über 70%. Bei der letzten Bewertung vor Behandlungsende liegt die Rücklaufquote bei 60,2% und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) bei 50,8%.

Eine vollständige Auflistung der Gründe, warum Patienten den Fragebogen zu den einzelnen Zeitpunkten nicht ausgefüllt haben, findet sich in Anhang 4-I. Häufigster Grund für die Nichtbeantwortung war ein Krankheitsprogress.

### Ergebnisse für FACT-M in der Gesamtschau

Für Patienten ohne Vorbehandlung und für Patienten mit Vorbehandlung zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den FACT-G Gesamtscore, die Melanom Subskala, die Melanom Operationsskala und den FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore. Insbesondere zeigen sich zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten für die genannten Skalen kaum Verschlechterungen um die jeweiligen MID. Für Patienten ohne Vorbehandlung zeigt die MMRM-Analyse über die Dauer der Erhebung hinweg eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung des FACT-G Gesamtscores von -0,80 Punkten (95%-KI: [-3,00; 1,36]; p=0,4694), der Melanom Subskala von -0,91 Punkten (95%-KI: [-2,12; 0,31]; p=0,1448), der Melanom Operationsskala von 0,50 Punkten (95%-KI: [-0,42; 1,42]; p=0,2849) und des Merkelzellkarzinom-spezifischen Summenscores von -0,32 Punkten (95%-KI: [-1,60; 0,96]; p=0,6203). Für Patienten mit Vorbehandlung zeigte sich eine geschätzte durchschnittliche mittlere Veränderung des FACT-G Gesamtscores von -2,57 Punkten (95%-KI: [-5,32; 0,17]; p=0,0661), der Melanom Subskala von -0,09 Punkten (95%-KI: [-1,35; 1,16]; p=0,8840), der Melanom Operationsskala von -0,63 Punkten (95%-KI: [-1,72; 0,45]; p=0,2525) und des Merkelzellkarzinom-

spezifischen Summenscores von -0,47 Punkten (95%-KI: [-2,08; 1,14]; p=0,5638). Sowohl für Patienten ohne als auch für Patienten mit Vorbehandlung sind über die Beobachtungszeit hinweg stabile Rücklaufquoten, bezogen auf die Anzahl der Patienten, von denen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten ausgefüllte Fragebögen erwartet wurden, zu beobachten.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-80: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200	<p>UE wurden gemäß MedDRA Version 21.1 kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4 bewertet.</p> <p>Als UE wurden jegliche Ereignisse betrachtet, die während der Behandlungsphase (definiert als Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis Start einer neuen Krebstherapie minus 1 Tag, je nachdem, was zuerst eintrat) auftraten oder sich verschlechterten. Folgende UE werden primär betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE insgesamt</li> <li>○ Schwerwiegende UE</li> <li>○ Zum Therapieabbruch führende UE</li> <li>○ Schwere UE<sup>a</sup></li> <li>○ Nicht schwere UE<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• 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>▪ Schwerwiegende Immunvermittelte UE</li> <li>▪ Schwere Immunvermittelte UE<sup>a</sup></li> <li>▪ Nicht schwere Immunvermittelte UE<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>○ Infusionsbedingte Reaktionen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt</li> <li>▪ Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen</li> <li>▪ Schwere Infusionsbedingte Reaktionen<sup>a</sup></li> <li>▪ Nicht schwere Infusionsbedingte Reaktionen<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Statistische Analyse</p> <p>Es werden Häufigkeitstabellen dargestellt. Patienten, bei denen ein UE während der Behandlungsphase mehr als einmal aufgetreten ist, werden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Als supportive Analysen<sup>c</sup> werden Häufigkeitstabellen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE getrennt nach einzelnen Schweregrad (insgesamt sowie unterteilt in SOC und PT) sowie UE von besonderem Interesse getrennt nach einzelnen Schweregrad</li> <li>• Häufige UE nach SOC und PT<sup>d</sup></li> <li>• UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE, schwerwiegende UE und schwere UE unter Ausschluss der Ereignisse, die dem PT Progression einer Erkrankung zugeordnet wurden</li> </ul> <p>Population</p> <p>UE wurden auf Basis der Safety-Population analysiert, d. h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten. Die Safety-Population entspricht somit der ITT-Population.</p>
<p>a: CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>                      b: CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>                      c: Sämtliche supportive Analysen sind in Anhang 4-I zu finden.                      d: Die Definition der häufigen UE nach SOC und PT ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.                      Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird verzichtet.                      Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse vorgenommen.

*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.*

### **Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>
<b>Gesamtraten</b>	
UE insgesamt, n (%)	116 (100)
Schwerwiegende UE, n (%)	58 (50,0)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	30 (25,9)
Schwere UE <sup>a</sup> , n (%)	70 (60,3)
Nicht schwere UE <sup>b</sup> , n (%)	46 (39,7)
a: CTCAE-Grad $\geq 3$ b: CTCAE-Grad $\leq 2$ Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bei allen Patienten des Safety Analysis Sets (N=116) trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. 58 Patienten (50,0%) hatten mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, 70 Patienten (60,3%) mindestens ein schweres Unerwünschtes Ereignis und 46 Patienten (39,7%) mindestens ein nicht schweres Unerwünschtes Ereignis. 30 Patienten (25,9%) brachen die Therapie aufgrund Unerwünschter Ereignisse ab.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=116</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>	
<b><i>Immunvermittelte UE</i></b>	
Immunvermittelte UE insgesamt, n (%)	35 (30,2)
Schwerwiegende Immunvermittelte UE, n (%)	5 (4,3)
Schwere Immunvermittelte UE <sup>a</sup> , n (%)	7 (6,0)
Nicht schwere Immunvermittelte UE <sup>b</sup> , n (%)	28 (24,1)
<b><i>Infusionsbedingte Reaktionen</i></b>	
Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt, n (%)	34 (29,3)
Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)	4 (3,4)
Schwere Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup> , n (%)	1 (0,9)
Nicht schwere Infusionsbedingte Reaktionen <sup>b</sup> , n (%)	33 (28,4)
a: CTCAE-Grad $\geq 3$ b: CTCAE-Grad $\leq 2$ Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Mindestens ein Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis hatten 35 Patienten (30,2%). Mindestens ein schwerwiegendes Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis trat bei 5 Patienten (4,3%) auf. 7 Patienten (6,0%) hatten mindestens ein schweres Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis. Mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion trat bei 34 Patienten (29,3%) und mindestens eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion trat bei 4 Patienten (3,4%) auf. 1 Patient (0,9%) hatte mindestens eine schwere Infusionsbedingte Reaktion.

**Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Gesamtraten</b>	
UE insgesamt, n (%)	86 (97,7)
Schwerwiegende UE, n (%)	48 (54,5)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	10 (11,4)
Schwere UE <sup>a</sup> , n (%)	65 (73,9)
Nicht schwere UE <sup>b</sup> , n (%)	21 (23,9)
a: CTCAE-Grad $\geq 3$ b: CTCAE-Grad $\leq 2$ Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bei 86 Patienten (97,7%) des Safety Analysis Sets (N=88) trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. 48 Patienten (54,5%) hatten mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, 65 Patienten (73,9%) mindestens ein schweres Unerwünschtes Ereignis und 21 Patienten (23,9%) mindestens ein nicht schweres Unerwünschtes Ereignis. 10 Patienten (11,4%) brachen die Therapie aufgrund Unerwünschter Ereignisse ab.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=88</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>	
<b>Immunvermittelte UE</b>	
Immunvermittelte UE insgesamt, n (%)	19 (21,6)
Schwerwiegende Immunvermittelte UE, n (%)	5 (5,7)
Schwere Immunvermittelte UE <sup>a</sup> , n (%)	4 (4,5)
Nicht schwere Immunvermittelte UE <sup>b</sup> , n (%)	15 (17,0)

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=88</b>	
<b><i>Infusionsbedingte Reaktionen</i></b>	
Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt, n (%)	19 (21,6)
Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)	1 (1,1)
Schwere Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup> , n (%)	0
Nicht schwere Infusionsbedingte Reaktionen <sup>b</sup> , n (%)	19 (21,6)
a: CTCAE-Grad $\geq 3$ b: CTCAE-Grad $\leq 2$ Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Mindestens ein Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis hatten 19 Patienten (21,6%). Mindestens ein schwerwiegendes Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis trat bei 5 Patienten (5,7%) auf. 4 Patienten (4,5%) hatten mindestens ein schweres Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis. Ebenfalls 19 Patienten (21,6%) hatten mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion. Mindestens eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion trat bei 1 Patient (1,1%) auf. Schwere Infusionsbedingte Reaktionen traten bei keinem Patienten auf.

### **Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse in der Gesamtschau**

Mindestens ein Unerwünschtes Ereignis zeigte sich bei nahezu allen Patienten. Bei 50% der Patienten ohne Vorbehandlung und bei 55% der Patienten mit Vorbehandlung trat dabei mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis auf. Zum Therapieabbruch führende Unerwünschte Ereignisse traten bei 26% der Patienten ohne Vorbehandlung und bei 11% der Patienten mit Vorbehandlung auf. Bei 60% der Patienten ohne Vorbehandlung und 74% der Patienten mit Vorbehandlung trat mindestens ein schweres Unerwünschtes Ereignis auf.

Rund 30% der Patienten ohne Vorbehandlung und rund 20% der Patienten mit Vorbehandlung hatten mindestens ein Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis. Der Anteil der Patienten ohne Vorbehandlung, bei denen sich mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion zeigte, liegt ebenfalls bei 30%; bei den Patienten mit Vorbehandlung liegt er bei rund 20%.

Insgesamt zeigen sich für beide Populationen konsistente Ergebnisse.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.



#### 4.3.2.3.3.7 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.***

Da bei einer nicht kontrollierten Studie eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedlicher Basisrisiken nicht möglich ist, können im vorliegenden Modul 4 keine Interaktionstests hinsichtlich potenzieller Effektmodifikationen durchgeführt werden. Konsistente Ergebnisse hinsichtlich prognostischer Faktoren innerhalb der Studie über Subgruppen hinweg sind allerdings positiv zu werten.

Die vorgelegte Studie JAVELIN Merkel 200 war nicht für Subgruppenanalysen gewertet, weshalb alle Subgruppenanalysen als explorativ anzusehen sind. Die Wahl der dargestellten Subgruppen beschränkt sich auf jene, die im Zusammenhang mit der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom und dem Wirkstoff Avelumab im Rahmen der Nutzenbewertung als bedeutsam erachtet werden. Zudem werden Subgruppenanalysen entsprechend der Modulvorlagen regelhaft nur dann präsentiert, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Subgruppenanalysen werden für die relevanten Analysen (nicht für Sensitivitätsanalysen) der Endpunkte aus den Abschnitten 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.5 präsentiert. Subgruppenanalysen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse werden, den Modulvorgaben entsprechend, für die Gesamtraten jeglicher Unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse, schwerer Unerwünschter Ereignisse sowie zum Therapieabbruch führender Unerwünschter Ereignisse durchgeführt. Zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse werden Subgruppenanalysen jeglicher Immunvermittelter Unerwünschter Ereignisse und jeglicher Infusionsbedingter Reaktionen dargestellt. In Tabelle 4-87 und Tabelle 4-86 sind alle Endpunkte abgebildet, zu denen im Rahmen der Nutzenbewertung Subgruppenanalysen geplant waren. Eine Begründung zur Wahl der betrachteten Subgruppen ist in Abschnitt 4.2.5.5 zu finden.

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung)

Geschlecht	Alter	Krankheitslast zu Studienbeginn	Geografische Region	Viszerale Metastasen	PD-L1-Expressionsstatus $\geq 1\%$	MCPyV-Status
<b>Gesamtüberleben</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<b>Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrates)</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<b>Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen)</b>						
•	•	•	○	•	•	•
<b>Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens)</b>						
•	•	•	○	•	•	•
<b>Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrates)</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<b>EQ-5D VAS</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<b>FACT-M</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<b>Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten<sup>a</sup>)</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<b>Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse<sup>b</sup>)</b>						
•	•	•	•	•	•	•
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse</li> <li>○ Geplante, aber aufgrund zu weniger Patienten bzw. Ereignisse in der Subgruppe, nicht durchgeführte Subgruppenanalyse</li> </ul> <p>a: Es werden Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE, der zum Therapieabbruch führenden UE und der schweren UE durchgeführt.</p> <p>b: Es werden Subgruppenanalysen zu jeglichen Immunvermittelten UE und jeglichen Infusionsbedingten Reaktionen durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.</p>						

Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung)

Geschlecht	Alter	Krankheitslast zu Studienbeginn	Geografische Region	Viszerale Metastasen	PD-L1-Expressionsstatus $\geq 1\%$	MCPyV-Status	Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung
<b>Gesamtüberleben</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<b>Progressionsfreies Überleben</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<b>Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrates)</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<b>Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen)</b>							
○	○	●	○	●	○	●	○
<b>Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens)</b>							
○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrates)</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<b>EQ-5D VAS</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<b>FACT-M</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<b>Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten<sup>a</sup>)</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<b>Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse<sup>b</sup>)</b>							
●	●	●	○	●	●	●	●
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse</li> <li>○ Geplante, aber aufgrund zu weniger Patienten bzw. Ereignisse in der Subgruppe, nicht durchgeführte Subgruppenanalyse</li> </ul> <p>a: Es werden Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE und der schweren UE durchgeführt. Subgruppenanalysen zur Gesamtrate der zum Therapieabbruch führenden UE waren geplant, wurden aber aufgrund zu weniger Ereignisse in den jeweiligen Subgruppen nicht durchgeführt.</p> <p>b: Es werden Subgruppenanalysen zu jeglichen Immunvermittelten UE und jeglichen Infusionsbedingten Reaktionen durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.</p>							

In den Abschnitten 4.3.2.3.3.7.1 bis 4.3.2.3.3.7.6 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt.

**4.3.2.3.3.7.1 Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen****Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Verstorbene Patienten, n (%)</b>	<b>Medianes OS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>Gesamtüberleben</b>			
<b>Geschlecht</b>			
<i>Männlich</i>	81	36 (44,4)	NE [11,5; NE]
<i>Weiblich</i>	35	22 (62,9)	15,9 [5,2; 25,8]
<b>Alter</b>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	8 (36,4)	NE [10,7; NE]
<i>≥65 Jahre</i>	94	50 (53,2)	17,2 [10,8; NE]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>			
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	57	22 (38,6)	NE [15,9; NE]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	55	35 (63,6)	9,6 [4,5; 20,3]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	4	1 (25,0)	NE [8,4; NE]
<b>Geografische Region</b>			
<i>Nordamerika</i>	29	11 (37,9)	NE [17,2; NE]
<i>Europa</i>	75	41 (54,7)	13,2 [8,2; NE]
<i>Rest der Welt</i>	12	6 (50,0)	16,6 [2,6; NE]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>			
<i>Ja</i>	79	45 (57,0)	15,9 [10,6; NE]
<i>Nein</i>	35	12 (34,3)	NE [11,3; NE]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>			
<i>Positiv</i>	21	8 (38,1)	NE [11,3; NE]
<i>Negativ</i>	87	47 (54,0)	15,9 [9,6; NE]
<i>Nicht auswertbar</i>	8	3 (37,5)	NE [2,0; NE]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Verstorbene Patienten, n (%)</b>	<b>Medianes OS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>MCPyV-Status</b>			
<i>Positiv</i>	70	37 (51,9)	16,1 [9,6; NE]
<i>Negativ</i>	37	17 (45,9)	NE [11,3; NE]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	4 (44,4)	NE [2,0; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.			

### Patienten mit Vorbehandlung

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Verstorbene Patienten, n (%)</b>	<b>Medianes OS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>Gesamtüberleben</b>			
<b>Geschlecht</b>			
<i>Männlich</i>	65	42 (64,6)	11,3 [7,3; 19,0]
<i>Weiblich</i>	23	16 (69,6)	12,6 [7,5; 34,4]
<b>Alter</b>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	13 (59,1)	15,0 [7,5; NE]
<i>≥65 Jahre</i>	66	45 (68,2)	11,6 [7,1; 16,8]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>			
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	39	21 (53,8)	16,8 [11,3; NE]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	38	30 (78,9)	6,2 [3,8; 10,9]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	11	7 (63,6)	20,1 [7,5; NE]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>			
<i>Ja</i>	47	32 (68,1)	10,9 [7,5; 16,8]
<i>Nein</i>	41	26 (63,4)	15,0 [7,3; 29,6]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Verstorbene Patienten, n (%)</b>	<b>Medianes OS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>PD-L1-Expressionsstatus <math>\geq 1\%</math></b>			
<i>Positiv</i>	57	36 (63,2)	12,9 [8,7; 29,6]
<i>Negativ</i>	16	12 (75,0)	7,3 [3,4; 14,0]
<i>Nicht auswertbar</i>	15	10 (66,7)	14,2 [3,8; NE]
<b>MCPyV-Status</b>			
<i>Positiv</i>	46	30 (65,2)	9,0 [4,9; 24,7]
<i>Negativ</i>	31	21 (67,7)	13,4 [7,5; 29,6]
<i>Nicht auswertbar</i>	11	7 (63,6)	16,8 [3,4; NE]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>			
<i>1</i>	57	33 (57,9)	13,4 [8,8; NE]
$\geq 2$	31	25 (80,6)	7,5 [4,0; 17,1]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.			

#### 4.3.2.3.3.7.2 Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

##### Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Progression oder Tod, n (%)</b>	<b>Medianes PFS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>Progressionsfreies Überleben</b>			
<b>Geschlecht</b>			
<i>Männlich</i>	81	57 (70,4)	4,1 [1,4; 9,1]
<i>Weiblich</i>	35	27 (77,1)	4,1 [1,4; 6,7]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Progression oder Tod, n (%)</b>	<b>Medianes PFS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>Alter</b>			
<65 Jahre	22	16 (72,7)	4,2 [1,3; 17,7]
≥65 Jahre	94	68 (72,3)	4,1 [1,4; 6,1]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>			
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	57	38 (66,7)	6,1 [1,4; 11,5]
Summe des längsten Durchmessers >Median	55	46 (83,6)	1,5 [1,4; 4,2]
Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar	4	0	NE [NE; NE]
<b>Geografische Region</b>			
Nordamerika	29	20 (69,0)	8,3 [4,2; 16,5]
Europa	75	56 (74,7)	1,5 [1,4; 4,1]
Rest der Welt	12	8 (66,7)	9,2 [1,3; 20,8]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>			
Ja	79	61 (77,2)	2,6 [1,4; 6,1]
Nein	35	23 (65,7)	4,2 [1,5; 20,8]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>			
Positiv	21	11 (52,4)	9,6 [1,5; NE]
Negativ	87	67 (77,0)	1,4 [1,4; 4,2]
Nicht auswertbar	8	6 (75,0)	11,0 [1,4; NE]
<b>MCPyV-Status</b>			
Positiv	70	52 (74,3)	1,9 [1,4; 5,4]
Negativ	37	25 (67,6)	4,2 [1,4; 11,5]
Nicht auswertbar	9	7 (77,8)	8,3 [1,2; 13,8]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NE: Nicht erreicht; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben.			

**Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Progression oder Tod, n (%)</b>	<b>Medianes PFS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>Progressionsfreies Überleben</b>			
<b>Geschlecht</b>			
<i>Männlich</i>	65	48 (73,8)	2,7 [1,4; 4,2]
<i>Weiblich</i>	23	12 (52,2)	2,2 [1,3; 43,2]
<b>Alter</b>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	14 (63,6)	1,4 [1,3; NE]
<i>≥65 Jahre</i>	66	46 (69,7)	2,8 [1,5; 7,1]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>			
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	39	27 (69,2)	7,1 [1,6; 23,8]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	38	29 (76,3)	1,8 [1,4; 2,8]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	11	4 (36,4)	1,4 [1,0; NE]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>			
<i>Ja</i>	47	34 (72,3)	2,6 [1,4; 4,2]
<i>Nein</i>	41	26 (63,4)	2,7 [1,4; 23,8]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>			
<i>Positiv</i>	57	40 (70,2)	2,2 [1,4; 9,7]
<i>Negativ</i>	16	11 (68,8)	2,6 [1,0; 23,8]
<i>Nicht auswertbar</i>	15	9 (60,0)	2,8 [1,4; 7,4]
<b>MCPyV-Status</b>			
<i>Positiv</i>	46	34 (73,9)	2,0 [1,4; 3,6]
<i>Negativ</i>	31	19 (61,3)	2,8 [1,4; NE]
<i>Nicht auswertbar</i>	11	7 (63,6)	5,7 [1,2; 20,6]



	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Progression oder Tod, n (%)</b>	<b>Medianes PFS [95%-KI]<sup>a</sup> in Monaten</b>
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>			
<i>1</i>	57	37 (64,9)	2,8 [1,8; 9,7]
$\geq 2$	31	23 (74,2)	1,4 [1,3; 3,6]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NE: Nicht erreicht; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben.			

### 4.3.2.3.7.3 Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

#### Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)							
	Anzahl der Patienten in der Subgruppe	Bestes Gesamtansprechen						Objektive Ansprechrates, n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>
		CR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)	nicht-CR/nicht-PD, n (%)	NA, n (%)	
<b>Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrates</b>								
<b>Geschlecht</b>								
Männlich	81	13 (16,0)	21 (25,9)	7 (8,6)	36 (44,4)	0	4 (4,9)	34 (42,0) [31,1; 53,5]
Weiblich	35	6 (17,1)	6 (17,1)	5 (14,3)	12 (34,3)	1 (2,9)	5 (14,3)	12 (34,3) [19,1; 52,2]
<b>Alter</b>								
<65 Jahre	22	4 (18,2)	7 (31,8)	1 (4,5)	9 (40,9)	0	1 (4,5)	11 (50,0) [28,2; 71,8]
≥65 Jahre	94	15 (16,0)	20 (21,3)	11 (11,7)	39 (41,5)	1 (1,1)	8 (8,5)	35 (37,2) [27,5; 47,8]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn<sup>b</sup></b>								
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	57	10 (17,5)	16 (28,1)	7 (12,3)	23 (40,4)	1 (1,8)	0	26 (45,6) [32,4; 59,3]
Summe des längsten Durchmessers >Median	55	7 (12,7)	11 (20,0)	5 (9,1)	25 (45,5)	0	7 (12,7)	18 (32,7) [20,7; 46,7]

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

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>							
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Bestes Gesamtansprechen</b>						<b>Objektive Ansprechrates, n (%) [95%-KI]<sup>a</sup></b>
		<b>CR, n (%)</b>	<b>PR, n (%)</b>	<b>SD, n (%)</b>	<b>PD, n (%)</b>	<b>nicht-CR/nicht-PD, n (%)</b>	<b>NA, n (%)</b>	
<b>Geografische Region</b>								
<i>Nordamerika</i>	29	5 (17,2)	11 (37,9)	4 (13,8)	7 (24,1)	1 (3,4)	1 (3,4)	16 (55,2) [35,7; 73,6]
<i>Europa</i>	75	10 (13,3)	14 (18,7)	6 (8,0)	37 (49,3)	0	8 (10,7)	24 (32,0) [21,7; 43,8]
<i>Rest der Welt</i>	12	4 (33,3)	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (33,3)	0	0	6 (50,0) [21,1; 78,9]
<b>Viszerale Metastasen</b>								
<i>Ja</i>	79	12 (15,2)	18 (22,8)	7 (8,9)	35 (44,3)	1 (1,3)	6 (7,6)	30 (38,0) [27,3; 49,6]
<i>Nein</i>	35	7 (20,0)	9 (25,7)	5 (14,3)	13 (37,1)	0	1 (2,9)	16 (45,7) [28,8; 63,4]
<b>PD-L1-Expressionsstatus <math>\geq 1\%</math></b>								
<i>Positiv</i>	21	8 (38,1)	5 (23,8)	1 (4,8)	5 (23,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	13 (61,9) [38,4; 81,9]
<i>Negativ</i>	87	10 (11,5)	19 (21,8)	10 (11,5)	41 (47,1)	0	7 (8,0)	29 (33,3) [23,6; 44,3]
<i>Nicht auswertbar</i>	8	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	0	1 (12,5)	4 (50,0) [15,7; 84,3]
<b>MCPyV-Status</b>								
<i>Positiv</i>	70	8 (11,4)	16 (22,9)	9 (12,9)	29 (41,4)	1 (1,4)	7 (10,0)	24 (34,3) [23,3; 46,6]
<i>Negativ</i>	37	10 (27,0)	8 (21,6)	2 (5,4)	16 (43,2)	0	1 (2,7)	18 (48,6) [31,9; 65,6]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	1 (11,1)	3 (33,3)	1 (11,1)	3 (33,3)	0	1 (11,1)	4 (44,4) [13,7; 78,8]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson b: Für Patienten, deren Krankheitslast zu Studienbeginn nicht bekannt oder nicht messbar war (n=4), wurde keine Auswertung durchgeführt. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NA: Nicht auswertbar; PD: Progression; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.								

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>Median</b>	<b>Min; Max</b>
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>				
<b>Geschlecht</b>				
<i>Männlich</i>	34	7,8 (5,82)	6,0	5,0; 36,0
<i>Weiblich</i>	12	7,4 (2,69)	6,1	5,0; 12,0
<b>Alter</b>				
<i>&lt;65 Jahre</i>	11	7,0 (2,48)	6,0	6,0; 12,0
<i>≥65 Jahre</i>	35	8,0 (5,77)	6,1	5,0; 36,0
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>				
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	26	6,3 (1,49)	6,0	5,0; 11,0
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	18	8,3 (4,04)	6,1	6,0; 18,0
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	2	21,0 (21,42)	21,0	6,0; 36,0
<b>Viszerale Metastasen</b>				
<i>Ja</i>	30	8,2 (6,0)	6,1	5,0; 36,6
<i>Nein</i>	16	6,9 (3,03)	6,0	5,0; 17,0
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>				
<i>Positiv</i>	13	8,3 (8,37)	6,1	5,0; 36,0
<i>Negativ</i>	29	7,1 (2,88)	6,0	5,0; 18,0
<i>Nicht auswertbar</i>	4	10,0 (5,43)	8,9	6,0; 17,0
<b>MCPyV-Status</b>				
<i>Positiv</i>	24	6,9 (2,83)	6,1	5,0; 18,0
<i>Negativ</i>	18	8,3 (7,21)	6,1	5,0; 36,0
<i>Nicht auswertbar</i>	4	10,1 (5,43)	8,9	6,0; 17,0
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: Max: Maximum; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; Std: Standardabweichung.				

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)		
	Anzahl der Patienten in der Subgruppe	Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>a</sup> in Monaten
<b>Dauer des Ansprechens</b>			
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	34	13 (38,2)	18,2 [12,5; NE]
Weiblich	12	7 (58,3)	9,0 [2,8; NE]
<b>Alter</b>			
<65 Jahre	11	5 (54,5)	16,5 [2,9; NE]
≥65 Jahre	35	15 (42,9)	18,2 [10,2; NE]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn<sup>b</sup></b>			
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	26	10 (38,5)	NE [10,2; NE]
Summe des längsten Durchmessers >Median	18	10 (55,6)	12,5 [6,9; NE]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>			
Ja	30	15 (50,0)	15,2 [8,1; NE]
Nein	16	5 (31,3)	NE [6,9; NE]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>			
Positiv	13	5 (38,5)	NE [4,0; NE]
Negativ	29	13 (44,8)	16,5 [10,2; NE]
Nicht auswertbar	4	2 (50,0)	12,5 [5,6; 12,5]
<b>MCPyV-Status</b>			
Positiv	24	11 (45,8)	16,5 [7,6; NE]
Negativ	18	7 (38,9)	18,2 [5,5; NE]
Nicht auswertbar	4	2 (50,0)	12,5 [5,6; 12,5]
a: Kaplan-Meier-Schätzer			
b: Für Patienten, deren Krankheitslast zu Studienbeginn nicht bekannt oder nicht messbar war (n=2), wurde keine Auswertung durchgeführt.			
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NE: Nicht erreicht; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.			

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Dauerhafte Ansprechrate, n (%) [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Dauerhafte Ansprechrate</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	81	29 (35,8) [25,4; 47,2]
<i>Weiblich</i>	35	6 (17,1) [6,6; 33,6]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	8 (36,4) [17,2; 59,3]
<i>≥65 Jahre</i>	94	27 (28,7) [19,9; 39,0]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn<sup>b</sup></b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	57	19 (33,3) [21,4; 47,1]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	55	14 (25,5) [14,7; 39,0]
<b>Geografische Region</b>		
<i>Nordamerika</i>	29	12 (41,4) [23,5; 61,1]
<i>Europa</i>	75	19 (25,3) [16,0; 36,7]
<i>Rest der Welt</i>	12	4 (33,3) [9,9; 65,1]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	79	22 (27,8) [18,3; 39,1]
<i>Nein</i>	35	13 (37,1) [21,5; 55,1]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	21	10 (47,6) [25,7; 70,2]
<i>Negativ</i>	87	22 (25,3) [16,6; 35,7]
<i>Nicht auswertbar</i>	8	3 (37,5) [8,5; 75,5]
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	70	19 (27,1) [17,2; 39,1]
<i>Negativ</i>	37	13 (35,1) [20,2; 52,5]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	3 (33,3) [7,5; 70,1]
<p>a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson</p> <p>b: Für Patienten, deren Krankheitslast zu Studienbeginn nicht bekannt oder nicht messbar war (n=4), wurde keine Auswertung durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.</p>		

**Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)						
	Anzahl der Patienten in der Subgruppe	Bestes Gesamtansprechen					Objektive Ansprechrate, n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>
		CR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)	NA, n (%)	
<b>Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrate</b>							
<b>Geschlecht</b>							
Männlich	65	6 (9,2)	16 (24,6)	8 (12,3)	25 (38,5)	10 (15,4)	22 (33,8) [22,6; 46,6]
Weiblich	23	4 (17,4)	3 (13,0)	1 (4,3)	7 (30,4)	8 (34,8)	7 (30,4) [13,2; 52,9]
<b>Alter</b>							
<65 Jahre	22	4 (18,2)	4 (18,2)	0	12 (54,5)	2 (9,1)	8 (36,4) [17,2; 59,3]
≥65 Jahre	66	6 (9,1)	15 (22,7)	9 (13,6)	20 (30,3)	16 (24,2)	21 (31,8) [20,9; 44,4]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>							
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	39	6 (15,4)	10 (25,6)	4 (10,3)	15 (38,5)	4 (10,3)	16 (41,0) [25,6; 57,9]
Summe des längsten Durchmessers >Median	38	1 (2,6)	9 (23,7)	5 (13,2)	14 (36,8)	9 (23,7)	10 (26,3) [13,4; 43,1]
Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar	11	3 (27,3)	0	0	3 (27,3)	5 (45,5)	3 (27,3) [6,0; 61,0]

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

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>						
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Bestes Gesamtansprechen</b>					<b>Objektive Ansprechrates, n (%) [95%-KI]<sup>a</sup></b>
		<b>CR, n (%)</b>	<b>PR, n (%)</b>	<b>SD, n (%)</b>	<b>PD, n (%)</b>	<b>NA, n (%)</b>	
<b>Viszerale Metastasen</b>							
<i>Ja</i>	47	2 (4,3)	14 (29,8)	5 (10,6)	18 (38,3)	8 (17,0)	16 (34,0) [20,9; 49,3]
<i>Nein</i>	41	8 (19,5)	5 (12,2)	4 (9,8)	14 (34,1)	10 (24,4)	13 (31,7) [18,1; 48,1]
<b>PD-L1-Expressionsstatus <math>\geq 1\%</math></b>							
<i>Positiv</i>	57	8 (14,0)	13 (22,8)	4 (7,0)	22 (38,6)	10 (17,5)	21 (36,8) [24,4; 50,7]
<i>Negativ</i>	16	0	3 (18,8)	4 (25,0)	5 (31,3)	4 (25,0)	3 (18,8) [4,0; 45,6]
<i>Nicht auswertbar</i>	15	2 (13,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	5 (33,3)	4 (26,7)	5 (33,3) [11,8; 61,6]
<b>MCPyV-Status</b>							
<i>Positiv</i>	46	7 (15,2)	6 (13,0)	4 (8,7)	20 (43,5)	9 (19,6)	13 (28,3) [16,0; 43,5]
<i>Negativ</i>	31	1 (3,2)	10 (32,3)	4 (12,9)	10 (32,3)	6 (19,4)	11 (35,5) [19,2; 54,6]
<i>Nicht auswertbar</i>	11	2 (18,2)	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (18,2)	3 (27,3)	5 (45,5) [16,7; 76,6]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>							
<i>1</i>	57	6 (10,5)	16 (28,1)	7 (12,3)	18 (31,6)	10 (17,5)	22 (38,6) [26,0; 52,4]
$\geq 2$	31	4 (12,9)	3 (9,7)	2 (6,5)	14 (45,2)	8 (25,8)	7 (22,6) [9,6; 41,1]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NA: Nicht auswertbar; PD: Progression; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.							



Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>Median</b>	<b>Min; Max</b>
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>				
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>				
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	16	8,1 (3,54)	6,2	6,0; 18,0
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	10	7,4 (2,50)	6,2	6,0; 12,0
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	3	16,1 (17,36)	6,1	6,0; 36,0
<b>Viszerale Metastasen</b>				
<i>Ja</i>	16	7,3 (2,34)	6,2	6,0; 12,0
<i>Nein</i>	13	10,3 (8,61)	6,1	6,0; 36,0
<b>MCPyV-Status</b>				
<i>Positiv</i>	13	10,0 (8,60)	6,6	6,0; 36,0
<i>Negativ</i>	11	7,7 (2,84)	6,1	6,0; 12,0
<i>Nicht auswertbar</i>	5	7,3 (2,48)	6,3	6,0; 12,0
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: Max: Maximum; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; Std: Standardabweichung.				

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Dauerhafte Ansprechrate, n (%) [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Dauerhafte Ansprechrate</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	65	19 (29,2) [18,6; 41,8]
<i>Weiblich</i>	23	7 (30,4) [13,2; 52,9]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Dauerhafte Ansprechrate, n (%) [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Alter</b>		
<65 Jahre	22	8 (36,4) [17,2; 59,3]
≥65 Jahre	66	18 (27,3) [17,0; 39,6]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	39	15 (38,5) [23,4; 55,4]
Summe des längsten Durchmessers >Median	38	8 (21,1) [9,6; 37,3]
Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar	11	3 (27,3) [6,0; 61,0]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
Ja	47	14 (29,8) [17,3; 44,9]
Nein	41	12 (29,3) [16,1; 45,5]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
Positiv	57	21 (36,8) [24,4; 50,7]
Negativ	16	2 (12,5) [1,6; 38,3]
Nicht auswertbar	15	3 (20,0) [4,3; 48,1]
<b>MCPyV-Status</b>		
Positiv	46	13 (28,3) [16,0; 43,5]
Negativ	31	10 (32,3) [16,7; 51,4]
Nicht auswertbar	11	3 (27,3) [6,0; 61,0]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
1	57	19 (33,3) [21,4; 47,1]
≥2	31	7 (22,6) [9,6; 41,1]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1		

**4.3.2.3.3.7.4 Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen****Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>EQ-5D VAS</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	62	-0,21 [-3,81; 3,39]
<i>Weiblich</i>	23	1,84 [-3,79; 7,47]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	16	8,54 [2,09; 14,98]
<i>≥65 Jahre</i>	69	-1,24 [-4,48; 1,99]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	46	2,19 [-1,14; 5,52]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	36	-1,79 [-7,63; 4,04]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	3	1,36 [-9,16; 11,87]
<b>Geografische Region<sup>b</sup></b>		
<i>Nordamerika</i>	25	3,19 [-0,85; 7,22]
<i>Europa</i>	50	0,33 [-4,14; 4,79]
<i>Australasien</i>	8	-6,27 [-15,73; 3,20]
<i>Asien</i>	2	-2,5 [-12,61; 7,50]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	55	-2,39 [-6,37; 1,59]
<i>Nein</i>	29	6,14 [1,88; 10,39]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	20	0,07 [-5,03; 5,18]
<i>Negativ</i>	61	0,32 [-3,43; 4,07]
<i>Nicht auswertbar</i>	4	6,82 [-3,12; 16,76]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	52	-1,59 [-5,40; 2,22]
<i>Negativ</i>	28	4,71 [0,03; 9,40]
<i>Nicht auswertbar</i>	5	6,47 [-1,23; 14,17]
a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.		
b: Abweichend zu den anderen Analysen wurde hier die Gruppe Rest der Welt getrennt nach Australasien und Asien dargestellt.		
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala.		

### Patienten mit Vorbehandlung

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>EQ-5D VAS</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	45	-1.44 [-5.76; 2.88]
<i>Weiblich</i>	13	2.67 [-8.19; 13.54]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	14	-3.18 [-11.47; 5.10]
<i>≥65 Jahre</i>	44	1.19 [-3.47; 5.86]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	26	6.11 [-0.49; 12.72]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	24	-7.50 [-13.70; -1.30]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	8	-1.62 [-7.25; 4.01]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	31	-4.92 [-10.59; 0.73]
<i>Nein</i>	27	4.77 [-0.50; 10.04]
<b>PD-L1-Expressionsstatus <math>\geq 1\%</math></b>		
<i>Positiv</i>	39	0.44 [-3.98; 4.86]
<i>Negativ</i>	10	-3.73 [-18.50; 11.05]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	-2.55 [-11.87; 6.76]
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	30	-0.96 [-7.05; 5.12]
<i>Negativ</i>	22	-0.12 [-5.97; 5.73]
<i>Nicht auswertbar</i>	6	-4.76 [-16.62; 7.09]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	41	3,49 [-1,07; 8,06]
$\geq 2$	17	-8,93 [-17,36; -0,50]
<p>a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala.</p>		

**4.3.2.3.3.7.5 Subgruppenergebnisse für FACT-M – weitere Untersuchungen****Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>FACT-G Gesamtscore</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	62	0,09 [-2,33; 2,50]
<i>Weiblich</i>	23	-3,13 [-7,61; 1,35]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	16	5,30 [0,49; 10,11]
<i>≥65 Jahre</i>	69	-2,12 [-4,50; 0,27]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	46	-0,23 [-2,48; 2,02]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	36	-1,60 [-5,96; 2,76]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	3	1,27 [-2,61; 5,15]
<b>Geografische Region<sup>b</sup></b>		
<i>Nordamerika</i>	25	2,29 [0,12; 4,45]
<i>Europa</i>	50	-2,29 [-5,66; 1,07]
<i>Australasien</i>	8	-1,42 [-8,65; 5,81]
<i>Asien</i>	2	-6,07 [-11,92; -0,21]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	55	-0,68 [-3,42; 2,06]
<i>Nein</i>	29	-1,17 [-4,96; 2,62]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	20	1,48 [-2,04; 4,99]
<i>Negativ</i>	61	-1,83 [-4,55; 0,89]
<i>Nicht auswertbar</i>	4	2,90 [-6,55; 12,34]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	52	-4,36 [-8,14; -0,59]
<i>Negativ</i>	28	-0,64 [-3,84; 2,56]
<i>Nicht auswertbar</i>	5	-0,39 [-8,60; 7,81]
<b>Melanom Subskala</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	62	-0,60 [-1,90; 0,71]
<i>Weiblich</i>	23	-1,78 [-4,62; 1,06]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	16	1,81 [-0,50; 4,13]
<i>≥65 Jahre</i>	69	-1,53 [-2,88; -0,18]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	46	-0,64 [-2,01; 0,73]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	36	-1,08 [-3,48; 1,32]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	3	-0,17 [-0,78; 0,45]
<b>Geografische Region<sup>b</sup></b>		
<i>Nordamerika</i>	25	-0,47 [-1,66; 0,71]
<i>Europa</i>	50	-1,14 [-3,13; 0,86]
<i>Australasien</i>	8	-1,53 [-5,43; 2,37]
<i>Asien</i>	2	-0,28 [-11,46; 10,90]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	55	-1,33 [-2,81; 0,16]
<i>Nein</i>	29	-0,05 [-2,28; 2,18]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	20	0,25 [-1,77; 2,28]
<i>Negativ</i>	61	-1,38 [-2,95; 0,20]
<i>Nicht auswertbar</i>	4	0,87 [-0,28; 2,01]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	52	-1,36 [-3,14; 0,41]
<i>Negativ</i>	28	0,09 [-1,73; 1,91]
<i>Nicht auswertbar</i>	5	0,76 [-0,35; 1,88]
<b>Melanom Operationsskala</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	61	1,04 [0,27; 1,81]
<i>Weiblich</i>	23	-0,93 [-3,73; 1,88]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	16	1,92 [-0,10; 3,94]
<i>≥65 Jahre</i>	68	0,17 [-0,89; 1,23]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	45	0,43 [-0,71; 1,56]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	36	0,71 [-0,88; 2,30]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	3	0,50 [-0,60; 1,59]
<b>Geografische Region<sup>b</sup></b>		
<i>Nordamerika</i>	24	0,86 [-0,19; 1,91]
<i>Europa</i>	50	0,15 [-1,37; 1,67]
<i>Australasien</i>	8	1,30 [0,39; 2,22]
<i>Asien</i>	2	1,00 [-0,0; 2,02]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	55	0,40 [-0,52; 1,32]
<i>Nein</i>	28	0,48 [-1,66; 2,61]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	19	0,88 [0,01; 1,74]
<i>Negativ</i>	61	0,32 [-0,95; 1,60]
<i>Nicht auswertbar</i>	4	0,95 [-0,75; 2,66]



	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	51	0,86 [-0,29; 2,00]
<i>Negativ</i>	28	0,07 [-1,62; 1,77]
<i>Nicht auswertbar</i>	5	0,79 [-0,66; 2,23]
<b>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	62	0,01 [-1,37; 1,39]
<i>Weiblich</i>	23	-1,26 [-4,32; 1,80]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	16	3,52 [0,99; 6,04]
<i>≥65 Jahre</i>	69	-1,19 [-2,64; 0,26]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	46	-0,26 [-1,62; 1,10]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	36	-0,44 [-3,03; 2,15]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	3	0,50 [-1,93; 2,29]
<b>Geografische Region<sup>b</sup></b>		
<i>Nordamerika</i>	25	1,50 [0,18; 2,82]
<i>Europa</i>	50	-1,33 [-3,31; 0,66]
<i>Australasien</i>	8	0,28 [-3,28; 3,83]
<i>Asien</i>	2	-0,79 [-2,57; 0,99]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	55	0,18 [-1,21; 1,58]
<i>Nein</i>	29	-1,25 [-4,03; 1,54]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	20	0,64 [-1,97; 3,25]
<i>Negativ</i>	61	-0,79 [-2,33; 0,76]
<i>Nicht auswertbar</i>	4	2,22 [-3,23; 7,66]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	52	-1,16 [-3,10; 0,78]
<i>Negativ</i>	28	1,04 [-0,44; 2,53]
<i>Nicht auswertbar</i>	5	2,03 [-2,08; 6,15]
a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.		
b: Abweichend zu den anderen Analysen wurde hier die Gruppe Rest der Welt getrennt nach Australasien und Asien dargestellt.		
Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.		

### Patienten mit Vorbehandlung

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>FACT-G Gesamtscore</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	44	-2,06 [-4,73; 0,61]
<i>Weiblich</i>	13	-4,54 [-13,09; 4,01]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	14	-7,49 [-15,82; 0,84]
<i>≥65 Jahre</i>	43	-1,02 [-3,67; 1,64]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	25	0,10 [-3,01; 3,21]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	24	-4,77 [-10,29; 0,75]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	8	-4,75 [-10,58; 1,09]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	31	-5,03 [-9,21; -0,85]
<i>Nein</i>	26	0,34 [-2,97; 3,64]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	39	-2,74 [-6,34; 0,86]
<i>Negativ</i>	9	-3,05 [-10,85; 4,74]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	-1,56 [-5,04; 1,92]
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	29	-4,45 [-7,63; -1,26]
<i>Negativ</i>	22	-1,46 [-6,94; 4,03]
<i>Nicht auswertbar</i>	6	0,20 [-3,59; 4,00]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	40	-0,79 [-3,55; 1,97]
<i>≥2</i>	17	-7,24 [-13,36; -1,13]
<b>Melanom Subskala</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	44	0,14 [-1,27; 1,54]
<i>Weiblich</i>	13	-0,97 [-4,00; 2,06]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	14	-2,20 [-5,91; 1,51]
<i>≥65 Jahre</i>	43	0,60 [-0,64; 1,84]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	25	0,48 [-1,23; 2,19]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	24	-0,47 [-2,91; 1,97]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	8	-0,89 [-2,69; 0,91]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	31	-1,08 [-3,06; 0,89]
<i>Nein</i>	26	1,05 [-0,43; 2,53]
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	39	0,25 [-1,41; 1,92]
<i>Negativ</i>	9	-1,51 [-5,26; 2,25]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	-1,19 [-2,83; 0,44]
<b>MCPyV-Status<sup>b</sup></b>		
<i>Positiv</i>	29	-0,41 [-2,01; 1,19]
<i>Negativ</i>	22	-0,51 [-3,09; 2,06]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	40	0,30 [-1,23; 1,83]
<i>≥2</i>	17	-1,02 [-3,26; 1,22]
<b>Melanom Operationsskala</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	44	-0,22 [-1,22; 0,78]
<i>Weiblich</i>	13	-1,87 [-5,44; 1,69]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	14	-1,54 [-3,85; 0,77]
<i>≥65 Jahre</i>	43	-0,31 [-1,58; 0,96]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	25	-2,04 [-4,21; 0,12]
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	24	0,97 [-0,09; 2,04]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	8	-0,08 [-1,38; 1,22]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	31	-1,78 [-3,52; -0,05]
<i>Nein</i>	26	0,89 [-0,24; 2,01]
<b>PD-L1-Expressionsstatus <math>\geq 1\%</math></b>		
<i>Positiv</i>	39	-0,04 [-1,00; 0,92]
<i>Negativ</i>	9	-4,36 [-10,20; 1,48]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	-0,11 [-0,87; 0,66]
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	29	-1,93 [-3,81; -0,05]
<i>Negativ</i>	22	1,35 [0,48; 2,21]
<i>Nicht auswertbar</i>	6	-0,98 [-2,51; 0,56]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	40	-0,31 [-1,16; 0,54]
$\geq 2$	17	-1,37 [-4,56; 1,81]
<b>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	44	-0,16 [-1,81; 1,49]
<i>Weiblich</i>	13	-1,65 [-5,92; 2,62]
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	14	-3,42 [-8,13; 1,30]
$\geq 65$ Jahre	43	0,59 [-0,95; 2,14]
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers <math>\leq</math>Median</i>	25	1,36 [-0,69; 3,41]
<i>Summe des längsten Durchmessers <math>&gt;</math>Median</i>	24	-1,79 [-4,90; 1,31]
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	8	-2,23 [-4,45; -0,00]
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	31	-1,58 [-3,97; 0,81]
<i>Nein</i>	26	0,83 [-1,29; 2,95]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Gesamt LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>PD-L1-Expressionsstatus <math>\geq 1\%</math></b>		
<i>Positiv</i>	39	-0,75 [-2,95; 1,45]
<i>Negativ</i>	9	0,50 [-2,44; 3,43]
<i>Nicht auswertbar</i>	9	0,34 [-2,22; 2,91]
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	29	-1,29 [-3,29; 0,72]
<i>Negativ</i>	22	0,12 [-3,21; 3,46]
<i>Nicht auswertbar</i>	6	0,74 [-1,91; 3,38]
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	40	-0,12 [-1,97; 1,72]
$\geq 2$	17	-1,09 [-4,18; 2,01]
a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches die Kovariaten Ausgangswert, Visite (als kategoriale Variable) und Behandlung (als konstante Variable) beinhaltet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.		
b: Abweichend zu den anderen Analysen wurde hier für Patienten, deren MCPyV-Status nicht auswertbar war keine Auswertung durchgeführt.		
Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.		

#### 4.3.2.3.3.7.6 Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

##### Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse insgesamt</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	81	81 (100)
<i>Weiblich</i>	35	35 (100)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Alter</b>		
<65 Jahre	22	22 (100)
≥65 Jahre	94	94 (100)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	57	57 (100)
Summe des längsten Durchmessers >Median	55	55 (100)
Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar	4	4 (100)
<b>Geografische Region</b>		
Nordamerika	29	29 (100)
Europa	75	75 (100)
Rest der Welt	12	12 (100)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
Ja	79	79 (100)
Nein	35	35 (100)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
Positiv	21	21 (100)
Negativ	87	87 (100)
Nicht auswertbar	8	8 (100)
<b>MCPyV-Status</b>		
Positiv	70	70 (100)
Negativ	37	37 (100)
Nicht auswertbar	9	9 (100)
<b>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	81	38 (46,9)
Weiblich	35	20 (57,1)
<b>Alter</b>		
<65 Jahre	22	11 (50,0)
≥65 Jahre	94	47 (50,0)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	57	25 (43,9)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	55	32 (58,2)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	4	1 (25,0)
<b>Geografische Region</b>		
<i>Nordamerika</i>	29	11 (37,9)
<i>Europa</i>	75	42 (56,0)
<i>Rest der Welt</i>	12	5 (41,7)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	79	40 (50,6)
<i>Nein</i>	35	17 (48,6)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	21	11 (52,4)
<i>Negativ</i>	87	44 (50,6)
<i>Nicht auswertbar</i>	8	3 (37,5)
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	70	39 (55,7)
<i>Negativ</i>	37	15 (40,5)
<i>Nicht auswertbar</i>	9	4 (44,4)
<b>Zum Therapieabbruch führende Unerwünschte Ereignisse</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	81	16 (19,8)
<i>Weiblich</i>	35	14 (40,0)
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	3 (13,6)
<i>≥65 Jahre</i>	94	27 (28,7)



	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>	
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>	
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	57	10 (17,5)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	55	20 (36,4)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	4	0
<b>Geografische Region</b>		
<i>Nordamerika</i>	29	7 (24,1)
<i>Europa</i>	75	21 (28,0)
<i>Rest der Welt</i>	12	2 (16,7)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	79	23 (29,1)
<i>Nein</i>	35	7 (20,0)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	21	6 (28,6)
<i>Negativ</i>	87	22 (25,3)
<i>Nicht auswertbar</i>	8	2 (25,0)
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	70	19 (27,1)
<i>Negativ</i>	37	9 (24,3)
<i>Nicht auswertbar</i>	9	2 (22,2)
<b>Schwere Unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup></b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	81	46 (56,8)
<i>Weiblich</i>	35	24 (68,6)
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	12 (54,5)
<i>≥65 Jahre</i>	94	58 (61,7)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>	
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>	
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	57	29 (50,9)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	55	39 (70,9)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	4	2 (50,0)
<b>Geografische Region</b>		
<i>Nordamerika</i>	29	17 (58,6)
<i>Europa</i>	75	48 (64,0)
<i>Rest der Welt</i>	12	5 (41,7)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	79	50 (63,3)
<i>Nein</i>	35	19 (54,3)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	21	13 (61,9)
<i>Negativ</i>	87	53 (60,9)
<i>Nicht auswertbar</i>	8	4 (50,0)
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	70	43 (61,4)
<i>Negativ</i>	37	22 (59,5)
<i>Nicht auswertbar</i>	9	5 (55,6)
a: CTCAE-Grad ≥3		
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.		

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Safety-Population)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)	
	Anzahl der Patienten in der Subgruppe	Patienten mit Ereignis, n (%)
<b>Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse insgesamt</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	81	22 (27,2)
Weiblich	35	13 (37,1)
<b>Alter</b>		
<65 Jahre	22	9 (40,9)
≥65 Jahre	94	26 (27,7)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	57	21 (36,8)
Summe des längsten Durchmessers >Median	55	13 (23,6)
Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar	4	1 (25,0)
<b>Geografische Region</b>		
Nordamerika	29	12 (41,4)
Europa	75	18 (24,0)
Rest der Welt	12	5 (41,7)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
Ja	79	27 (34,2)
Nein	35	8 (22,9)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
Positiv	21	8 (38,1)
Negativ	87	27 (31,0)
Nicht auswertbar	8	0
<b>MCPyV-Status</b>		
Positiv	70	21 (30,0)
Negativ	37	13 (35,1)
Nicht auswertbar	9	1 (11,1)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	81	25 (30,9)
<i>Weiblich</i>	35	9 (25,7)
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	6 (27,3)
<i>≥65 Jahre</i>	94	28 (29,8)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	57	18 (31,6)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	55	15 (27,3)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	4	1 (25,0)
<b>Geografische Region</b>		
<i>Nordamerika</i>	29	6 (20,7)
<i>Europa</i>	75	22 (29,3)
<i>Rest der Welt</i>	12	6 (50,0)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	79	27 (34,2)
<i>Nein</i>	35	7 (20,0)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	21	6 (28,6)
<i>Negativ</i>	87	27 (31,0)
<i>Nicht auswertbar</i>	8	1 (12,5)
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	70	17 (24,3)
<i>Negativ</i>	37	16 (43,2)
<i>Nicht auswertbar</i>	9	1 (11,1)
Abkürzungen: MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.		

**Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse insgesamt</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	65	63 (96,9)
<i>Weiblich</i>	23	23 (100)
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	22 (100)
<i>≥65 Jahre</i>	66	64 (97,0)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	39	38 (97,4)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	38	38 (100)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	11	10 (90,9)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	47	46 (97,9)
<i>Nein</i>	41	40 (97,6)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	57	55 (96,5)
<i>Negativ</i>	16	16 (100)
<i>Nicht auswertbar</i>	15	15 (100)
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	46	45 (97,8)
<i>Negativ</i>	31	30 (96,8)
<i>Nicht auswertbar</i>	11	11 (100)
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	57	56 (98,2)
<i>≥2</i>	31	30 (96,8)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	65	36 (55,4)
<i>Weiblich</i>	23	12 (52,2)
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	9 (40,9)
<i>≥65 Jahre</i>	66	39 (59,1)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	39	25 (64,1)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	38	20 (52,6)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	11	3 (27,3)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	47	22 (46,8)
<i>Nein</i>	41	26 (63,4)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	57	30 (52,6)
<i>Negativ</i>	16	11 (68,8)
<i>Nicht auswertbar</i>	15	7 (46,7)
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	46	27 (58,7)
<i>Negativ</i>	31	16 (51,6)
<i>Nicht auswertbar</i>	11	5 (45,5)
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	57	33 (57,9)
<i>≥2</i>	31	15 (48,4)
<b>Schwere Unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup></b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	65	49 (75,4)
<i>Weiblich</i>	23	16 (69,6)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Alter</b>		
<65 Jahre	22	14 (63,6)
≥65 Jahre	66	51 (77,3)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
Summe des längsten Durchmessers ≤Median	39	32 (82,1)
Summe des längsten Durchmessers >Median	38	29 (76,3)
Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar	11	4 (36,4)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
Ja	47	34 (72,3)
Nein	41	31 (75,6)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
Positiv	57	40 (70,2)
Negativ	16	15 (93,8)
Nicht auswertbar	15	10 (66,7)
<b>MCPyV-Status</b>		
Positiv	46	36 (78,3)
Negativ	31	23 (74,2)
Nicht auswertbar	11	6 (54,5)
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
1	57	41 (71,9)
≥2	31	24 (77,4)
a: CTCAE-Grad ≥3 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.		

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Safety-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse insgesamt</b>		
<b><i>Geschlecht</i></b>		
<i>Männlich</i>	65	14 (21,5)
<i>Weiblich</i>	23	5 (21,7)
<b><i>Alter</i></b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	4 (18,2)
<i>≥65 Jahre</i>	66	15 (22,7)
<b><i>Krankheitslast zu Studienbeginn</i></b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	39	11 (28,2)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	38	5 (13,2)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	11	3 (27,3)
<b><i>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</i></b>		
<i>Ja</i>	47	9 (19,1)
<i>Nein</i>	41	10 (24,4)
<b><i>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</i></b>		
<i>Positiv</i>	57	13 (22,8)
<i>Negativ</i>	16	3 (18,8)
<i>Nicht auswertbar</i>	15	3 (20,0)
<b><i>MCPyV-Status</i></b>		
<i>Positiv</i>	46	11 (23,9)
<i>Negativ</i>	31	6 (19,4)
<i>Nicht auswertbar</i>	11	2 (18,2)
<b><i>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</i></b>		
<i>1</i>	57	10 (17,5)
<i>≥2</i>	31	9 (29,0)



	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>	
	<b>Anzahl der Patienten in der Subgruppe</b>	<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt</b>		
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	65	15 (23,1)
<i>Weiblich</i>	23	4 (17,4)
<b>Alter</b>		
<i>&lt;65 Jahre</i>	22	8 (36,4)
<i>≥65 Jahre</i>	66	11 (16,7)
<b>Krankheitslast zu Studienbeginn</b>		
<i>Summe des längsten Durchmessers ≤Median</i>	39	5 (12,8)
<i>Summe des längsten Durchmessers &gt;Median</i>	38	11 (28,9)
<i>Summe des längsten Durchmessers nicht bekannt/messbar</i>	11	3 (27,3)
<b>Viszerale Metastasen zu Studienbeginn</b>		
<i>Ja</i>	47	8 (17,0)
<i>Nein</i>	41	11 (26,8)
<b>PD-L1-Expressionsstatus ≥1%</b>		
<i>Positiv</i>	57	14 (24,6)
<i>Negativ</i>	16	2 (12,5)
<i>Nicht auswertbar</i>	15	3 (20,0)
<b>MCPyV-Status</b>		
<i>Positiv</i>	46	11 (23,9)
<i>Negativ</i>	31	6 (19,4)
<i>Nicht auswertbar</i>	11	2 (18,2)
<b>Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung</b>		
<i>1</i>	57	13 (22,8)
<i>≥2</i>	31	6 (19,4)
Abkürzungen: MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.		

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-107: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studienregister-eintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
JAVELIN Merkel 200 (EMR 100070-003; NCT02155647)	Clinicaltrials.gov [69] WHO ICTRP [70] EU-CTR [71]	[60-66]	Studienbericht und Addenda [73-81]
Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation.			

## 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.

Bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise sind zunächst die besondere Therapiesituation beim metastasierten Merkelzellkarzinom, das Zulassungsverfahren von Avelumab im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom in der EU und die sich daraus ergebenden Besonderheiten für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Am 18. September 2017 erteilte die Europäische Kommission auf Grundlage der einarmigen, zweiteiligen Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 die Zulassung für Avelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Bis heute ist Avelumab in Europa die einzige zugelassene Therapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen für Patienten ohne Vorbehandlung (Studienteil B) lediglich Interimsdaten vor. Die EMA wertete diese als vorläufige Bestätigung der Ergebnisse aus Studienteil A (Patienten mit Vorbehandlung) und begründete vor dem Hintergrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung sowie dem hohen therapeutischen Bedarf die bedingte Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Im November 2019 wurden die Ergebnisse der primären Analyse (Datenschnitt 02. Mai 2019) der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B an die EMA übermittelt, welche die bis dahin verfügbare Evidenz in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom stützen und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für das gesamte Anwendungsgebiet bestätigen.

Auf Basis der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde am 16. März 2018 der Zusatznutzen von Avelumab für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom durch den G-BA bewertet. Aufgrund der am 24. Oktober 2019 durch die Europäische Kommission erteilten Zulassung für Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurde der offizielle Orphan Drug Status von Avelumab am 07. Oktober 2019 zurückgegeben. Die formale Grundlage für eine Bewertung von Avelumab als Orphan Drug in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V ist nach Auffassung des G-BA somit nicht mehr gegeben. Infolgedessen wurde der pharmazeutische Unternehmer zur Einreichung eines neuen Dossiers zur Nutzenbewertung von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgefordert [5].

Die Evidenz zu Avelumab im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom basiert weiterhin auf der einarmigen, zweiteiligen Phase-II-Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200, der bislang größten klinischen Studie in dieser Indikation. Da nun auch die Daten der primären Analyse der Patienten ohne Vorbehandlung des Studienteils B der Studie JAVELIN Merkel 200 ausgewertet sind, ist somit ein vollständiges Datenset zur Beurteilung von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vorhanden. Die Ergebnisse der Studie sind zur Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität als aussagekräftig anzusehen. Die EMA bestätigte Avelumab auf Basis der Studie JAVELIN Merkel 200 ein positives Nutzen-Risiko-Profil, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei einer sehr seltenen, rasch fortschreitenden und in ihrem Verlauf tödlichen Erkrankung. Bei der Beurteilung der Aussagesicherheit und der Einstufung des Verzerrungspotenzials ist der konfirmatorische Ansatz der Studie zu berücksichtigen, durch welchen die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2.4). Insbesondere stützt die vorliegende primäre Analyse des Studienteils B vom 02. Mai 2019 die bisher verfügbare Evidenz und erhöht somit die Aussagesicherheit für das gesamte Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom.

Die dargestellten Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben gelten als harte Endpunkte und sind somit, trotz fehlender Verblindung, objektiv messbar. Die Bewertung des Tumoransprechens bzw. der Tumorprogression erfolgte nach standardisierten Verfahren (RECIST-Kriterien Version 1.1) und durch ein unabhängiges Komitee (IERC). Die Endpunkte der Studie wurden in enger Absprache mit der EMA und FDA festgelegt und folgen den Guidelines zur Entwicklung onkologischer Wirkstoffe [16, 23]. Dementsprechend hat die EMA die Erhebung der Objektiven Ansprechrate als primären Endpunkt empfohlen [12]. Die EMA begründete ihren Zulassungsbeschluss auf den Ergebnissen zur Objektiven Ansprechrate und der langanhaltenden Dauer des Ansprechens und sieht diese als valide an [12]. Bei einer neoplastischen Erkrankung der Haut ist ein Ansprechen auf eine Behandlung zudem klinisch besonders relevant, da es für Betroffene selbst sicht- und erfahrbar ist. Zudem besteht eine starke Assoziation von Objektivem Ansprechen und Gesamtüberleben [82]. Ein klarer Lebensqualitätsvorteil bei Patienten mit Ansprechen gegenüber Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung konnte bereits in weiteren Untersuchungen zur JAVELIN Merkel 200 gezeigt werden [41, 64, 83, 84]. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels standardisierter Kodierung (MedDRA) erfasst und nach international anerkannten Kriterien (NCI-CTCAE) bewertet. Die

Aussagekraft der vorgelegten Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wird somit als valide erachtet.

Im Rahmen der Studie JAVELIN Merkel 200 wurden erstmalig Daten zur Symptomatik sowie Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom anhand patientenberichteter Endpunkte erhoben. Die zur Auswertung der beobachteten Daten verwendete Methodik (MMRM-Analyse) liefert für die Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-M aussagekräftige und für die Beurteilung des Zusatznutzens von Avelumab relevante Ergebnisse. Anhand der innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200 demonstrierten psychometrischen Eigenschaften der Domänen des FACT-M wurde die Eignung des Fragebogens zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Merkelzellkarzinom nachgewiesen [34, 41]. Daher ist auch der aus den Merkelzellkarzinom-spezifischen Subskalen Körperliche Funktion und Psychologischer Impact resultierende FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore als nutzenbewertungsrelevant einzustufen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Aufgrund der im Studienverlauf durchweg stabilen Rücklaufquoten zu den patientenberichteten Endpunkten sind die dargestellten Ergebnisse als belastbar anzusehen. Die Aussagekraft der vorgelegten Endpunkte zur Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird als valide erachtet.

In der Gesamtbetrachtung ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation und einer Studie, welche die bisher beste klinische und patientenberichtete Evidenz liefert, sowie den erstmals erhobenen Daten zur Symptomatik und Lebensqualität die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Die EMA bewertete die vorgelegte Evidenz als ausreichend und bestätigte in jedem jährlichen Renewal-Verfahren das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung mit Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

#### **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.*

Im folgenden Abschnitt werden die Konsequenzen der besonderen Therapiesituation für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geschildert und anschließend die Studienergebnisse vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs eingeordnet.

Aufgrund der Indikationserweiterung von Avelumab durch dessen Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Kombination mit Axitinib am 24. Oktober 2019 und der Rückgabe des Orphan Drug Status am 07. Oktober 2019, entfällt zwar die formale Grundlage für eine Bewertung von Avelumab als Orphan Drug in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom, jedoch stellt das metastasierte Merkelzellkarzinom aufgrund der geringen Patientenzahlen bei hoher Mortalität nach wie vor eine seltene Erkrankung mit einem hohen therapeutischen Bedarf dar. Insgesamt liegt nur geringe Evidenz im Anwendungsgebiet vor [12, 85].

Im laufenden Verfahren sind Belege für einen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu erbringen. Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet ist entsprechend der G-BA-Beratung vom 30. Januar 2020 eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom empfehlen die deutsche S2k-Leitlinie und die amerikanische NCCN-Leitlinie die Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor. Jedoch besteht weiterhin nur für den PD-L1-Inhibitor Avelumab eine Zulassung in Europa (siehe Modul 3). Nach Avelumab liegt für Pembrolizumab die beste Evidenz im Anwendungsgebiet vor. Zudem hatte sich dieser PD-1-Inhibitor, bis zur Zulassung von Avelumab, in der Versorgungsrealität zum Therapiestandard in Deutschland entwickelt. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Aufgrund der wenigen zu diesem Wirkstoff publizierten Daten wäre ein indirekter Vergleich nicht aussagekräftig gewesen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Avelumab in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom wurden zur Ableitung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Avelumab die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 den Effekten der bis

dahin eingesetzten Chemotherapie gegenübergestellt. Um aus verfügbaren Patientenregistern verlässliche Daten zur Wirksamkeit von Chemotherapien zu generieren, hatte der pharmazeutische Unternehmer historische Daten aus der Patientenversorgung im Rahmen der Beobachtungsstudie Obs001 analysiert [54, 55, 57]. Die Ergebnisse der Studie Obs001 zeigen den hohen therapeutischen Bedarf für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom auf und bestätigen dementsprechende Erkenntnisse aus anderen retrospektiven Studien [53, 56, 86-88].

In der Beobachtungsstudie Obs001 und anderen retrospektiven Studien zeigte sich das Tumoransprechen auf eine Chemotherapie mit wenigen Wochen bis Monaten (Median 2-7 Monate) von nur kurzer Dauer [53-57, 67]. Die Evidenz zu Chemotherapien basiert auf Beobachtungsstudien und Fallberichten; interventionelle Studien existieren nicht. Demzufolge konnte bisher kein Überlebensvorteil für Patienten unter einer Chemotherapie gezeigt werden [86-88]. In einer retrospektiven Studie von Iyer et al. (2016) lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die in der Erstlinie mit einer Chemotherapie behandelt wurden, bei lediglich 9,5 Monaten [56]. In späteren Therapielinien ist die Prognose noch schlechter; so verstarben in der Studie Obs001 alle Patienten mit Vorbehandlung innerhalb von 12 Monaten [54, 55, 57]. Hinzu kommt, dass eine Chemotherapie mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Polyneuropathien und Einschränkungen der Knochenmarksfunktionen verbunden sein kann, die vor allem bei älteren Menschen ausgeprägter sind und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können [9, 53, 89-94]. Bei 3-10% der Patienten führen die Toxizitäten einer Chemotherapie zum Tod, wobei besonders ältere Patienten davon betroffen sind [10].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine RCT für Avelumab vor. Für die anderen in den Leitlinien empfohlenen, jedoch nicht zugelassenen PD-1/PD-L1-Inhibitoren liegt ebenfalls keine Evidenz aus randomisierten Studien vor. Für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab fehlen in der Publikation zu einer in der Literaturrecherche identifizierten einarmigen Studie wesentliche Informationen zu relevanten Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten (Ausmaß der Metastasierung, Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums, Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien), die einen Vergleich mit der Population der Studie JAVELIN Merkel 200 erlauben würden. Angesichts dieser Einschränkungen bei der Bewertung der Vergleichbarkeit der Populationen sowie potenziellen Verzerrungen der Vergleiche auf Endpunktebene (Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen), wäre ein indirekter Vergleich zu Pembrolizumab nicht aussagekräftig (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Die Ableitung des Zusatznutzens kann somit nur vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs und dem Schweregrad der Erkrankung erfolgen. Dafür stellt die Studie JAVELIN Merkel 200 die beste verfügbare Evidenz dar und muss für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

### **Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Merkel 200**

Die Kaplan-Meier-Kurven für das in der Studie JAVELIN Merkel 200 beobachtete Gesamtüberleben weisen nach 16 bzw. 18 Monaten eine Plateaubildung auf und zeigen somit ein Langzeitüberleben (Patienten ohne Vorbehandlung: 60%-Überlebensrate nach 12 Monaten,

49% nach 24 Monaten und 46% nach 30 Monaten; Patienten mit Vorbehandlung: 50%-Überlebensrate nach 12 Monaten, 36% nach 24 Monaten und 32% nach 36 Monaten). Die explorative Auswertung des Gesamtüberlebens vom Mai 2019 für Patienten mit Vorbehandlung zeigt nach 42 Monaten immer noch eine Überlebensrate von über 30%. Somit steht Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom in Deutschland nun erstmals eine zugelassene, effektive Therapieoption, mit der ein Langzeitüberleben erreicht werden kann, zur Verfügung. Für einen erheblichen Teil der Patienten bedeutet die Therapie mit Avelumab eine bedeutende Verlängerung des Überlebens bei einer ansonsten außerordentlich schnell fortschreitenden und in ihrem Verlauf tödlichen Erkrankung.

Auch die Tumoransprechraten stellen eine klinisch relevante Verbesserung dar. Bis zum Datenschnitt am 02. Mai 2019 zeigten 16% der Patienten ohne Vorbehandlung ein komplettes Ansprechen und 23% ein teilweises Ansprechen, womit sich eine Objektive Ansprechraten von 39,7% (95%-KI: [30,7; 49,2]) ergibt. Unter den Patienten mit Vorbehandlung zeigten bis zum Datenschnitt am 14. September 2018 11% der Patienten ein komplettes Ansprechen und 22% ein teilweises Ansprechen; die Objektive Ansprechraten liegt damit bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]). Besonders die Dauer des Ansprechens ist dabei bemerkenswert. Für Patienten ohne Vorbehandlung wurde eine mediane Dauer des Ansprechens von 18,2 Monaten beobachtet. 66% der Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach einem Jahr und 45% nach 24 Monaten. Für Patienten mit Vorbehandlung liegt die mediane Dauer des Ansprechens bei 40,5 Monaten. Bei 71% der Patienten mit Vorbehandlung bestand das Ansprechen auch noch nach einem Jahr und bei 52% nach 36 Monaten. Hinzu kommt, dass die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen in beiden Populationen bei rund 30% liegt. Patienten, die ein Ansprechen zeigten, sprachen sehr schnell auf die Therapie mit Avelumab an (Median: 6 Wochen). Das mediane Progressionsfreie Überleben liegt bei Patienten ohne Vorbehandlung bei 4,1 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,1]) und bei Patienten mit Vorbehandlung bei 2,7 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,9]).

Avelumab erzielt seine Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine bedeutsame Beeinträchtigung der Patienten durch eine verschlechterte Symptomatik. Dementsprechend zeigten sich bei der EQ-5D VAS und den Skalen des FACT-M (FACT-G Gesamtscore, Melanom Subskala, Melanom Operationsskala) sowie dem innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200 entwickelten FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore weder für Patienten ohne Vorbehandlung noch für Patienten mit Vorbehandlung wesentliche Veränderungen. Demnach wirken sich die unter einer Therapie mit Avelumab dokumentierten Nebenwirkungen nicht spürbar auf die Lebensqualität aus.

Das Ausmaß der in der Studie JAVELIN Merkel 200 beobachteten Unerwünschten Ereignisse ist im Einklang mit den bereits in früheren Datenschnitten beobachteten Unerwünschten Ereignissen und erscheint damit angesichts des metastasierten Stadiums sowie des hohen Alters der Patienten in einem zu erwartenden Bereich.

Das akzeptable Sicherheitsprofil von Avelumab wird auch von Daten der Phase-I-Basket-Studie EMR100070-001 mit über 1.750 Patienten mit soliden Tumoren, die mit Avelumab behandelt wurden, bestätigt [6, 95]. Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab ist zudem

vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für Onkologen gut handhabbar [96].

Die EMA bestätigt Avelumab ein akzeptables und gut handhabbares Sicherheitsprofil. Maßnahmen zur Risikominimierung des Auftretens immunvermittelter Reaktionen wurden in den RMP aufgenommen [12, 97]. Zudem wurde, gemäß der Auflage der EMA, eine nicht-interventionelle Studie initiiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab nach der Marktzulassung unter realen Bedingungen im klinischen Alltag und auch bei nicht immunkompetenten Patienten beurteilen zu können [98]. Der erste Progress Update Report zu dieser Studie wurde am 25. Februar 2020 an die EMA übermittelt [99].

### **Zusammenfassung**

Mit Avelumab ist erstmals eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom in Deutschland zugelassen. Die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 zeigen für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit ein Langzeitüberleben. Ebenso bemerkenswert ist die lange Dauer des Ansprechens sowie das sehr schnelle Ansprechen der Patienten auf eine Therapie mit Avelumab. Bei guter Verträglichkeit und in Anbetracht des hohen therapeutischen Bedarfs bei einer ansonsten tödlich verlaufenden Erkrankung ergibt sich somit ein für die Patienten relevanter Zusatznutzen.

Bei der Bewertung des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass bis heute in Deutschland mit Ausnahme von Avelumab keine weiteren Therapien zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen sind. In Deutschland besteht somit immer noch ein hoher therapeutischer Bedarf bei einer nach wie vor sehr seltenen und tödlich verlaufenden Erkrankung.

Mit den Daten aus der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde die derzeit beste verfügbare Evidenz mit überzeugenden Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms vorgelegt.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Avelumab als erste und einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ein relevanter Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit der zVT wird ein in der Größenordnung **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avelumab im gesamten Anwendungsgebiet beansprucht.

#### **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 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Die Zulassung von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte mit einer Orphan Drug Designation. Das Merkelzellkarzinom ist mit einer altersstandardisierten Inzidenz von ca. 0,2-0,4 Fällen pro 100.000 Einwohner auf Ebene der EU eine seltene Erkrankung [1, 100]. Die Basis der positiven Zulassungsentscheidung für Avelumab ist die einarmige Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200. Auch nach dem Wegfall der Orphan Drug Designation aufgrund der Indikationserweiterung von Avelumab stellt die einarmige Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 die bestverfügbare Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die EMA bewertet das einarmige Studiendesign als angemessen und adäquat, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren („*The conduct of a confirmatory, first-line, randomised, chemotherapy comparative study as previously discussed, is not an option*“) [101].

#### 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>23</sup>, Molenberghs 2010<sup>24</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>25</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>26</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:

<sup>23</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>24</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>25</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>26</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody against programmed death ligand-1 for the treatment of Merkel cell carcinoma (EMA/COMP/778956/2015). 2016.
3. 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 – Avelumab. 2018.
4. Europäische Kommission. Community Register of not active orphan medicinal products - Product information. 2019. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1590.htm>. [Zugriff am: 10.02.2020]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Avelumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC). 18. Dezember 2019.
6. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.
7. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: Juni 2019.

8. 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: 11.02.2020]
9. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2018.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version 1.2020. October 2019.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. BGBl I S 2324. 2017:5.
12. European Medicines Agency. Assessment report Bavencio. International non-proprietary name: avelumab. Procedure No. EMEA/H/C/004338/0000. 2017.
13. 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.
14. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017.
16. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018.[1-19 pp.]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 11.02.2020]
17. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012
18. 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.
19. Merck KGaA. Clinical Trial Protocol: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell (JAVELIN Merkel 200). Version 11.0. 2017.
20. 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.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012

23. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
24. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series. 1990.
25. Gartner V, Hassler M. Focus Palliativmedizin: Wo ist der Unterschied? - Palliative Care vs. Best Supportive Care. *Spectrum Onkologie*. 2009(02/09).
26. Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs Aging*. 2005;22(3):219-29.
27. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results in Cancer Research*. 2014;197:11-29.
28. 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.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Avelumab. 2018.
30. 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: 01.08.2019]
31. 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.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Avelumab. 2. Januar 2018.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf) - Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab. 2018.
34. Merck KGaA, prepared by MAPI. Analysis to Support Health Technology Assessment (HTA) and Reimbursement Needs for Merkel cell carcinoma: PRO Validation Report NX056884. PRO Validation Report NX056884. 2017.
35. Bharmal M, Nolte S, Henry-Szatkowski M, Hennessy M, Schlichting M. Update on the psychometric properties and minimal important difference (MID) thresholds of the FACT-M questionnaire for use in treatment-naïve and previously treated patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Health and Quality of Life Outcomes* 2020 (in peer-review).
36. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res*. 2002;11(3):207-21.
37. Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. *Value Health*. 2009;12(8):1144-50.
38. Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol*. 2005;3(2):139-45.
39. FACIT.org. FACT-M (Version 4). 2007. Verfügbar unter: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. [Zugriff am: 19.02.2020]

40. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). FACT-M Scoring Guidelines (Version 4). 09.20.05.
41. Bharmal M, Fofana F, Barbosa CD, Williams P, Mahnke L, Marrel A, et al. Psychometric properties of the FACT-M questionnaire in patients with Merkel cell carcinoma. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017;15(1):247.
42. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691-7.
43. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(2):E10-21.
44. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):325-34.
45. Leonard RC, Rodger A, Dixon JM. ABC of breast diseases. Metastatic breast cancer. *BMJ*. 1994;309(6967):1501-4.
46. Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson TM, Wright CL, Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma AJCC Cancer Staging Manual 2017.
47. Becker JC, Kauczok CS, Ugurel S, Eib S, Brocker EB, Houben R. Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(9):709-19.
48. Shuda M, Arora R, Kwun HJ, Feng H, Sarid R, Fernandez-Figueras MT, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. *Int J Cancer*. 2009;125(6):1243-9.
49. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Bohling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(13):938-45.
50. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-100.
51. Laude HC, Jonchere B, Maubec E, Carlotti A, Marinho E, Couturaud B, et al. Distinct merkel cell polyomavirus molecular features in tumour and non tumour specimens from patients with merkel cell carcinoma. *PLoS Pathog*. 2010;6(8):e1001076.
52. Miller NJ, Church CD, Fling SP, Kulikauskas R, Ramchurren N, Shinohara MM, et al. Merkel cell polyomavirus-specific immune responses in patients with Merkel cell carcinoma receiving anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):131.
53. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer*. 2013;2013:327150.
54. Merck KGaA. Observational Study Report: Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001). 2016.
55. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017;13(19):1699-710.
56. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabardkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(9):2294-301.
57. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017;8(45):79731-41.

58. Merck KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Avelumab (Bavencio®). Modul 4A. 2017.
59. Merck KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Avelumab (Bavencio®). Modul 4B. 2017.
60. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):e180077.
61. Bharmal M, Guillemain I, Marrel A, Arnould B, Lambert J, Hennessy M, et al. How to address the challenges of evaluating treatment benefits-risks in rare diseases? A convergent mixed methods approach applied within a Merkel cell carcinoma phase 2 clinical trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):95.
62. Bharmal M, Marrel A, Hennessy M, Fofana F, Lambert J, Arnould B. Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights. *J Comp Eff Res.* 2018;7(9):881-90.
63. D'Angelo SP, Hunger M, Brohl AS, Nghiem P, Bhatia S, Hamid O, et al. Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2019.
64. Kaufman HL, Hunger M, Hennessy M, Schlichting M, Bharmal M. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 2018;14(3):255-66.
65. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374-85.
66. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):7.
67. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2542-52.
68. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(9):693-702.
69. ClinicalTrials.gov. NCT02155647 - Titel: Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647>. [Zugriff am: 15.03.2019]
70. WHO ICTRP. NCT02155647 - Titel: Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647>. [Zugriff am: 11.02.2020]
71. EU Clinical Trials Register. 2014-000445-79 - Titel: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma. 2020. Verfügbar unter: [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). [Zugriff am: 11.02.2020]

72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment zur Dossierbewertung für Orphan Drugs zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avelumab. Datum der Veröffentlichung: 9. Februar 2018.
73. Merck KGaA. Addendum 4 to Clinical Study Report (for Part B): A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2017.
74. Merck KGaA. Addendum 8 to Clinical Study Report (for Part B): A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2019.
75. Merck KGaA. Addendum 6 to Clinical Study Report (for Part B): A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2018.
76. Merck KGaA. Interim Clinical Study Report: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200). 2016.
77. Merck KGaA. Addendum to Clinical Study Report: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2016.
78. Merck KGaA. Addendum 2 to Clinical Study Report: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2017.
79. Merck KGaA. Addendum 3 to Clinical Study Report (for Part A): A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2017.
80. Merck KGaA. Addendum 7 to Clinical Study Report (for Part A): A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2019.
81. Merck KGaA. Addendum 5 to Clinical Study Report (for Part A): A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma. 2018.
82. D'Angelo SP, Hunger M, Schlichting M, Hennessy MG, Bharmal M. Association between objective responses (OR) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. Presented at the ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium. San Francisco, CA, USA. January 25–27, 2018.
83. D'Angelo S, Nolte S, Schlichting M, Henry-Szatkowski M, Hennessy M, M B, Hrsg. Health-related quality of life in patients with metastatic Merkel cell carcinoma receiving second-line or later avelumab treatment: 36-month follow-up data. ESMO; 2019 27 September-1 October; Barcelona, Spain.
84. D'Angelo S, Bhatia S, Brohl A S, Hamid o, Mehnert J M, Terheyden P, et al., Hrsg. Evolution of health-related quality of life with avelumab in previously treated patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 3-year follow-up from part A of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. International Symposium on Merkel Cell Carcinoma; 2019 October 21-22; Tampa, Florida, USA.



85. Europäische Kommission. Register of designated Orphan Medicinal Products. 2017. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> [Zugriff am: 03.07.2017]
86. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2300-9.
87. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2014;150(7):716-23.
88. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9).
89. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-403.
90. onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis. Stand: November 2016.
91. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva®. Stand: Mai 2016.
92. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
93. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Etopophos®. Stand: Juni. 2019.
94. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012.
95. ClinicalTrials.gov. NCT01772004 - Titel: Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772004>. [Zugriff am: 11.02.2020]
96. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
97. Merck Europe B.V. EU Risk Management Plan for Bavencio (avelumab). Version 2.0. 2019.
98. Merck KGaA. Non-Interventional Study Protocol: Non-interventional cohort registry study to assess characteristics and management of patients with Merkel Cell Carcinoma in Germany (MS100070\_0031). 2018.
99. Merck KGaA. Study Progress Update Report, Year One: Non-interventional cohort study to assess the characteristics and management of patients with Merkel cell carcinoma (MCC) in Germany (MS100070-0031). 2020.
100. orpha.net - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Karzinom, kutanes neuroendokrines. ORPHA:79140. 2007. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=79140&lng=DE](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79140&lng=DE). [Zugriff am: 22.01.2020]
101. European Medicines Agency. Bavencio EMEA/H/C/4338 - Rapporteurs second (day 180) joint CHMP and PRAC response assessment report - Overview. 2017.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>27</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>27</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**

Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne und mit Vorbehandlung wurden die gleichen Suchstrategien herangezogen.

Tabelle 4-109 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2020 January 13	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	14. Januar 2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 13. Januar 2020 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp merkel cell carcinoma/ or exp merkel cell cancer/ or (merkel cell can#er* or merkel cell car#ino* or merkel cell tumo?r* or merkel cell neoplas* or mcc).mp.	12.326
2	(trabe#ul* can#er* or trabe#ul* car#ino* or trabe#ul* tumo?r* or trabe#ul* neoplas*).mp.	320
3	exp neoplasm/ or exp carcinoma/ or (can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas*).mp.	6.122.923
4	(neuroendo#rin* or neuroepithelial*).mp.	95.872
5	3 and 4	53.989
6	exp neuroendocrine tumor/ or exp apudoma/ or apudoma*.mp.	103.660
7	5 or 6	126.525
8	exp skin/ or (cutan* or derm* or skin*).mp.	1.581.402
9	7 and 8	5.353
10	exp skin carcinoma/ or exp skin cancer/	106.966
11	4 and 10	1.284
12	1 or 2 or 9 or 11	16.586
13	exp avelumab/	1.797
14	(avelumab* or bavencio*).mp.	1.860
15	(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.	181
16	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
17	1537032-82-8.rn.	1.742
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.882
19	12 and 18	329

Tabelle 4-110 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 13, 2020	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	14. Januar 2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 13. Januar 2020 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp carcinoma, merkel cell/ or (merkel cell can#er* or merkel cell car#ino* or merkel cell tumo?r* or merkel cell neoplas* or mcc).mp.	7.791
2	(trabe#ul* can#er* or trabe#ul* car#ino* or trabe#ul* tumo?r* or trabe#ul* neoplas*).mp.	227
3	exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or (can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas*).mp.	4.348.694
4	(neuroendo#rin* or neuroepithelial*).mp.	59.171
5	3 and 4	31.225
6	exp neuroendocrine tumors/ or exp apudoma/ or apudoma*.mp.	166.487
7	5 or 6	182.283
8	exp skin/ or (cutan* or derm* or skin*).mp.	1.041.334
9	7 and 8	46.718
10	exp skin neoplasms/	122.673
11	4 and 10	988
12	1 or 2 or 9 or 11	52.184
13	(avelumab* or bavencio*).mp.	356
14	(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
15	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
16	1537032-82-8.rm.	0
17	13 or 14 or 15 or 16	357
18	12 and 17	82

Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2019, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to January 10, 2020, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	14. Januar 2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Dezember 2019 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp carcinoma, merkel cell/ or (merkel cell can#er* or merkel cell car#ino* or merkel cell tumo?r* or merkel cell neoplas* or mcc).mp.	432
2	(trabe#ul* can#er* or trabe#ul* car#ino* or trabe#ul* tumo?r* or trabe#ul* neoplas*).mp.	2
3	exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or (can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas*).mp.	222.670
4	(neuroendo#rin* or neuroepithelial*).mp.	2.883
5	3 and 4	1.313
6	exp neuroendocrine tumors/ or exp apudoma/ or apudoma*.mp.	2.198
7	5 or 6	3.310
8	exp skin/ or (cutan* or derm* or skin*).mp.	75.803
9	7 and 8	944
10	exp skin neoplasms/	1.573
11	4 and 10	0
12	1 or 2 or 9 or 11	1.360
13	(avelumab* or bavencio*).mp.	175
14	(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.	50
15	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
16	13 or 14 or 15	177
17	12 and 16	24

**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**

Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne und mit Vorbehandlung wurden die gleichen Suchstrategien herangezogen.

***Suche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Avelumab***

Für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab nach weiteren Untersuchungen wurden die mit den in Tabelle 4-109 bis Tabelle 4-111 in Anhang 4-A1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels angepasster separater Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

***Suche nach weiteren Untersuchungen zur zVT***

Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach der zVT

Datenbankname		EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2020 January 13
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		14. Januar 2020
Zeitsegment		1947 bis 13. Januar 2020 (keine Einschränkung)
Suchfilter		keiner
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp merkel cell carcinoma/ or exp merkel cell cancer/ or (merkel cell can#er* or merkel cell car#ino* or merkel cell tumo?r* or merkel cell neoplas* or mcc).mp.	12.326
2	(trabe#ul* can#er* or trabe#ul* car#ino* or trabe#ul* tumo?r* or trabe#ul* neoplas*).mp.	320
3	exp neoplasm/ or exp carcinoma/ or (can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas*).mp.	6.122.923
4	(neuroendo#rin* or neuroepithelial*).mp.	95.872
5	3 and 4	53.989
6	exp neuroendocrine tumor/ or exp apudoma/ or apudoma*.mp.	103.660
7	5 or 6	126.525
8	exp skin/ or (cutan* or derm* or skin*).mp.	1.581.402
9	7 and 8	5353
10	exp skin carcinoma/ or exp skin cancer/	106.966
11	4 and 10	1284
12	1 or 2 or 9 or 11	16.586
13	exp pembrolizumab or (pembrolizumab* or lambrolizumab* or keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp or 1374853-91-4.rn	13.158
14	12 and 13	307

Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach der zVT

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 13, 2020	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	14. Januar 2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 13. Januar 2020 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp carcinoma, merkel cell/ or (merkel cell can#er* or merkel cell car#ino* or merkel cell tumo?r* or merkel cell neoplas* or mcc).mp.	7.791
2	(trabe#ul* can#er* or trabe#ul* car#ino* or trabe#ul* tumo?r* or trabe#ul* neoplas*).mp.	227
3	exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or (can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas*).mp.	4.348.694
4	(neuroendo#rin* or neuroepithelial*).mp.	59.171
5	3 and 4	31.225
6	exp neuroendocrine tumors/ or exp apudoma/ or apudoma*.mp.	166.487
7	5 or 6	182.283
8	exp skin/ or (cutan* or derm* or skin*).mp.	1.041.334
9	7 and 8	46.718
10	exp skin neoplasms/	122.673
11	4 and 10	988
12	1 or 2 or 9 or 11	52.184
13	(pembrolizumab* or lambrolizumab* or keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp.	3.338
14	12 and 13	357

Tabelle 4-114 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach der zVT

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2019, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to January 10, 2020, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	14. Januar 2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Dezember 2019 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp carcinoma, merkel cell/ or (merkel cell can#er* or merkel cell car#ino* or merkel cell tumo?r* or merkel cell neoplas* or mcc).mp.	432
2	(trabe#ul* can#er* or trabe#ul* car#ino* or trabe#ul* tumo?r* or trabe#ul* neoplas*).mp.	2
3	exp neoplasms/ or exp carcinoma/ or (can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas*).mp.	222.670
4	(neuroendo#rin* or neuroepithelial*).mp.	2.883
5	3 and 4	1.313
6	exp neuroendocrine tumors/ or exp apudoma/ or apudoma*.mp.	2.198
7	5 or 6	3.310
8	exp skin/ or (cutan* or derm* or skin*).mp.	75.803
9	7 and 8	944
10	exp skin neoplasms/	1.573
11	4 and 10	0
12	1 or 2 or 9 or 11	1.360
13	(pembrolizumab* or lambrolizumab* or keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp.	1.294
14	12 and 13	29



**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne und mit Vorbehandlung wurden die gleichen Suchstrategien herangezogen.

In allen Registerdatenbanken wurden bei der Suche folgende Begriffe getestet: Avelumab, Bavencio, MSB0010718C, MSB0010718-C, MSB0010718 C, MSB 0010718C, MSB 0010718-C, MSB 0010718 C, MSB-0010718C, MSB-0010718-C, MSB-0010718 C, MSB010718C, MSB010718-C, MSB010718 C, MSB 010718C, MSB 010718-C, MSB 010718 C, MSB-010718C, MSB-010718-C, MSB-010718 C, MSB10718C, MSB10718-C, MSB10718 C, MSB 10718C, MSB 10718-C, MSB 10718 C, MSB-10718C, MSB-10718-C, MSB-10718 C, PF-06834635, PF 06834635, PF06834635, PF-6834635, PF 6834635, PF6834635, 1537032-82-8.

In die jeweiligen Suchstrategien wurden nur die Begriffe aufgenommen, die einzeln getestet in den entsprechenden Studienregistern >0 Treffer ergaben.

<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>	14. Januar 2020
<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>	196

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<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>	14. Januar 2020
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8
<b>Treffer</b>	57

<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>	14. Januar 2020
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8 (Basic Search)
<b>Treffer</b>	394 Treffer für 241 Studien

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne und mit Vorbehandlung wurden die gleichen Suchstrategien verwendet.

**Suche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Avelumab**

Für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab nach weiteren Untersuchungen wurden die mit den in Anhang 4-B1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels angepasster separater Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

**Suche nach weiteren Untersuchungen zur zVT**

<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>	14. Januar 2020
<b>Suchstrategie</b>	Merkel cell carcinoma OR trabecular cancer OR apudoma [Condition]
<b>Treffer</b>	78

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<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>	14. Januar 2020
<b>Suchstrategie</b>	Merkel cell carcinoma OR trabecular cancer OR apudoma
<b>Treffer</b>	15

<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>	14. Januar 2020
<b>Suchstrategie</b>	Merkel cell carcinoma OR trabecular cancer OR apudoma (Basic Search)
<b>Treffer</b>	111 Treffer für 88 Studien

### 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 (Patienten ohne Vorbehandlung)*

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
1.	Vellani, C.; D'Ambrosio, D.; Licata, L.; Vacchieri, I.; Bernardo, A.; Trifiro, G. 2018. Monitoring response of advanced Merkel cell carcinoma to Avelumab with <sup>18</sup> F-FDG PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.	A7 Publikationstypen

##### *Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Vorbehandlung)*

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1.	Vellani, C.; D'Ambrosio, D.; Licata, L.; Vacchieri, I.; Bernardo, A.; Trifiro, G. 2018. Monitoring response of advanced Merkel cell carcinoma to Avelumab with <sup>18</sup> F-FDG PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.	A7 Publikationstypen

#### 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*****Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten ohne Vorbehandlung)***

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1.	Bharmal, M.; Guillemin, I.; Marrel, A.; Arnould, B.; Lambert, J.; Hennessy, M.Fofana, F. 2018. How to address the challenges of evaluating treatment benefits-risks in rare diseases? A convergent mixed methods approach applied within a Merkel cell carcinoma phase 2 clinical trial. Orphanet Journal of Rare Diseases, 13 (1) (no pagination)(95)	A1 Patientenpopulation
2.	Cordes, L. M.Gulley, J. L. 2017. Avelumab for the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. Drugs of Today, 53(7): 377-383	A7 Publikationstypen
3.	Gaiser, M. R.; Bongiorno, M.Brownell, I. 2018. PD-L1 inhibition with avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma. Expert Review of Clinical Pharmacology, 11(4): 345-359	A7 Publikationstypen
4.	Vellani, C.; D'Ambrosio, D.; Licata, L.; Vacchieri, I.; Bernardo, A.Trifiro, G. 2019. Monitoring response of advanced Merkel cell carcinoma to Avelumab with <sup>18</sup> F-FDG PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 46(5): 1197-1198	A7 Publikationstypen

***Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Vorbehandlung)***

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
1.	Cordes, L. M.Gulley, J. L. 2017. Avelumab for the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. Drugs of Today, 53(7): 377-383	A7 Publikationstypen
2.	Gaiser, M. R.; Bongiorno, M.Brownell, I. 2018. PD-L1 inhibition with avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma. Expert Review of Clinical Pharmacology, 11(4): 345-359	A7 Publikationstypen
3.	Vellani, C.; D'Ambrosio, D.; Licata, L.; Vacchieri, I.; Bernardo, A.Trifiro, G. 2019. Monitoring response of advanced Merkel cell carcinoma to Avelumab with <sup>18</sup> F-FDG PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 46(5): 1197-1198	A7 Publikationstypen

**Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Patienten ohne Vorbehandlung)**

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1.	Buder-Bakhaya, K.; Benesova, K.; Schulz, C.; Anwar, H.; Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Weber, T. F.; Enk, A.; Lorenz, H. M.Hassel, J. C. 2018. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> , 67(2): 175-182	A1 Patientenpopulation
2.	Nghiem, P.; Bhatia, S.; Lipson, E. J.; Sharfman, W. H.; Kudchadkar, R. R.; Brohl, A. S.; Friedlander, P. A.; Daud, A.; Kluger, H. M.; Reddy, S. A.; Boulmay, B. C.; Riker, A. I.; Burgess, M. A.; Hanks, B. A.; Olencki, T.; Margolin, K.; Lundgren, L. M.; Soni, A.; Ramchurren, N.; Church, C.; Park, S. Y.; Shinohara, M. M.; Salim, B.; Taube, J. M.; Bird, S. R.; Ibrahim, N.; Fling, S. P.; Moreno, B. H.; Sharon, E.; Cheever, M. A.Topalian, S. L. 2019. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 37(9): 693-702	A1 Patientenpopulation
3.	Nghiem, P. T.; Bhatia, S.; Lipson, E. J.; Kudchadkar, R. R.; Miller, N. J.; Annamalai, L.; Berry, S.; Chartash, E. K.; Daud, A.; Fling, S. P.; Friedlander, P. A.; Kluger, H. M.; Kohrt, H. E.; Lundgren, L.; Margolin, K.; Mitchell, A.; Olencki, T.; Pardoll, D. M.; Reddy, S. A.; Shantha, E. M.; Sharfman, W. H.; Sharon, E.; Shemanski, L. R.; Shinohara, M. M.; Sunshine, J. C.; Taube, J. M.; Thompson, J. A.; Townson, S. M.; Yearley, J. H.; Topalian, S. L.Cheever, M. A. 2016. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced merkel-cell carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i> , 374(26): 2542-2552	A1 Patientenpopulation
4.	Patnaik, A.; Kang, S. P.; Rasco, D.; Papadopoulos, K. P.; Elassaiss-Schaap, J.; Beeram, M.; Drengler, R.; Chen, C.; Smith, L.; Espino, G.; Gergich, K.; Delgado, L.; Daud, A.; Lindia, J. A.; Li, X. N.; Pierce, R. H.; Yearley, J. H.; Wu, D.; Laterza, O.; Lehnert, M.; Iannone, R.Tolcher, A. W. 2015. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. <i>Clinical Cancer Research</i> , 21(19): 4286-93	A1 Patientenpopulation
5.	Rogado, J.; Sanchez-Torres, J. M.; Romero-Laorden, N.; Ballesteros, A. I.; Pacheco-Barcia, V.; Ramos-Levi, A.; Arranz, R.; Lorenzo, A.; Gullon, P.; Donnay, O.; Adrados, M.; Costas, P.; Aspa, J.; Alfranca, A.; Mondejar, R.Colomer, R. 2019. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. <i>European Journal of Cancer</i> , 109: 21-27	A1 Patientenpopulation
6.	Sanlorenzo, M.; Vujic, I.; Daud, A.; Algazi, A.; Gubens, M.; Luna, S. A.; Lin, K.; Quagliano, P.; Rappersberger, K.Ortiz-Urda, S. 2015. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. <i>JAMA Dermatology</i> , 151(11): 1206-1212	A1 Patientenpopulation

**Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Patienten mit Vorbehandlung)**

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1.	Buder-Bakhaya, K.; Benesova, K.; Schulz, C.; Anwar, H.; Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Weber, T. F.; Enk, A.; Lorenz, H. M.Hassel, J. C. 2018. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> , 67(2): 175-182	A1 Patientenpopulation
2.	Patnaik, A.; Kang, S. P.; Rasco, D.; Papadopoulos, K. P.; Elassaiss-Schaap, J.; Beeram, M.; Drengler, R.; Chen, C.; Smith, L.; Espino, G.; Gergich, K.; Delgado, L.; Daud, A.; Lindia, J. A.; Li, X. N.; Pierce, R. H.; Yearley, J. H.; Wu, D.; Laterza, O.; Lehnert, M.; Iannone, R.Tolcher, A. W. 2015. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. <i>Clinical Cancer Research</i> , 21(19): 4286-93	A1 Patientenpopulation
3.	Rogado, J.; Sanchez-Torres, J. M.; Romero-Laorden, N.; Ballesteros, A. I.; Pacheco-Barcia, V.; Ramos-Levi, A.; Arranz, R.; Lorenzo, A.; Gullon, P.; Donnay, O.; Adrados, M.; Costas, P.; Aspa, J.; Alfranca, A.; Mondejar, R.Colomer, R. 2019. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. <i>European Journal of Cancer</i> , 109: 21-27	A1 Patientenpopulation
4.	Sanlorenzo, M.; Vujic, I.; Daud, A.; Algazi, A.; Gubens, M.; Luna, S. A.; Lin, K.; Quaglino, P.; Rappersberger, K.Ortiz-Urda, S. 2015. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. <i>JAMA Dermatology</i> , 151(11): 1206-1212	A1 Patientenpopulation

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle 4-115 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Register	Treffervzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-116	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	196	196 (Laufende Nr. 1-196)	0
EU-CTR	57	57 (Laufende Nr. 197-253)	0
WHO-ICTRP	241	241 (Laufende Nr. 254-494)	0
Summe	$\Sigma=494$	$\Sigma=494$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-116 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004</a>	A1: Falsche Population
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(3)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647</a>	A5: Falscher Studientyp
(4)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922</a>	A2: Falsche Intervention



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(5)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751</a>	A1: Falsche Population
(8)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(13)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(15)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(16)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623</a>	A1: Falsche Population
(17)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(18)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417</a>	A1: Falsche Population
(19)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063</a>	A1: Falsche Population
(20)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454</a>	A1: Falsche Population
(21)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613</a>	A1: Falsche Population
(22)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(23)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572</a>	A1: Falsche Population
(24)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523</a>	A1: Falsche Population
(25)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466</a>	A2: Falsche Intervention
(26)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-11 Antibody Avelumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196</a>	A1: Falsche Population
(27)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(28)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317</a>	A1: Falsche Population
(29)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156</a>	A1: Falsche Population
(30)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586</a>	A1: Falsche Population
(31)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561</a>	A1: Falsche Population
(32)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940</a>	A1: Falsche Population
(33)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953</a>	A2: Falsche Intervention
(34)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087</a>	A1: Falsche Population
(35)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179</a>	A1: Falsche Population
(36)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848</a>	A1: Falsche Population
(37)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(38)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(39)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473</a>	A1: Falsche Population
(40)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554</a>	A1: Falsche Population
(41)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814</a>	A1: Falsche Population
(42)	NCT03056599	Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599</a>	A1: Falsche Population
(43)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318</a>	A1: Falsche Population
(44)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554</a>	A1: Falsche Population
(45)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(46)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769</a>	A1: Falsche Population
(47)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406</a>	A1: Falsche Population
(48)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287</a>	A2: Falsche Intervention
(49)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastronetro-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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(50)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706</a>	A1: Falsche Population
(51)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565</a>	A1: Falsche Population
(52)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883</a>	A1: Falsche Population
(53)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(54)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177</a>	A1: Falsche Population
(55)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738</a>	A1: Falsche Population
(56)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764</a>	A1: Falsche Population
(57)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777</a>	A1: Falsche Population
(58)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790</a>	A1: Falsche Population
(59)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(60)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666</a>	A1: Falsche Population
(61)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410</a>	A1: Falsche Population
(62)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326</a>	A1: Falsche Population
(63)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571</a>	A1: Falsche Population
(64)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584</a>	A1: Falsche Population
(65)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587</a>	A2: Falsche Intervention
(66)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747</a>	A2: Falsche Intervention
(67)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(68)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176</a>	A1: Falsche Population
(69)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(70)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(71)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023</a>	A1: Falsche Population
(72)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836</a>	A1: Falsche Population
(73)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057</a>	A1: Falsche Population
(74)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176</a>	A2: Falsche Intervention
(75)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372</a>	A1: Falsche Population
(76)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(77)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405</a>	A1: Falsche Population
(78)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350</a>	A1: Falsche Population
(79)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533</a>	A1: Falsche Population
(80)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314</a>	A1: Falsche Population
(81)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660</a>	A1: Falsche Population
(82)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114</a>	A1: Falsche Population
(83)	NCT03317496	Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(84)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282</a>	A2: Falsche Intervention
(85)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248</a>	A1: Falsche Population
(86)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405</a>	A2: Falsche Intervention
(87)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806</a>	A1: Falsche Population
(88)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845</a>	A1: Falsche Population
(89)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172</a>	A1: Falsche Population
(90)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(91)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757</a>	A2: Falsche Intervention
(92)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929</a>	A1: Falsche Population
(93)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085</a>	A1: Falsche Population
(94)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098</a>	A1: Falsche Population
(95)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111</a>	A1: Falsche Population
(96)	NCT03387540	Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardio-vascular Adverse Reactions. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540</a>	A5: Falscher Studientyp



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(97)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126</a>	A1: Falsche Population
(98)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296</a>	A1: Falsche Population
(99)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595</a>	A2: Falsche Intervention
(100)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479</a>	A1: Falsche Population
(101)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873</a>	A1: Falsche Population
(102)	NCT03399071	Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071</a>	A1: Falsche Population
(103)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552</a>	A1: Falsche Population
(104)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777</a>	A1: Falsche Population
(105)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458</a>	A2: Falsche Intervention
(106)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658</a>	A1: Falsche Population
(107)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501</a>	A1: Falsche Population
(108)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(109)	NCT03451773	M7824 (MSB0011359C) in Combination With Gemcitabine in Adults With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773</a>	A1: Falsche Population
(110)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825</a>	A1: Falsche Population
(111)	NCT03472560	A Study of Avelumab in Combination With Axitinib In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Urothelial Cancer (Javelin Medley VEGF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560</a>	A1: Falsche Population
(112)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953</a>	A2: Falsche Intervention
(113)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920</a>	A1: Falsche Population
(114)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883</a>	A2: Falsche Intervention
(115)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292</a>	A1: Falsche Population
(116)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345</a>	A1: Falsche Population
(117)	NCT03492242	Immune CHeckpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242</a>	A5: Falscher Studientyp
(118)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322</a>	A1: Falsche Population
(119)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196</a>	A1: Falsche Population
(120)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378</a>	A1: Falsche Population
(121)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(122)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786</a>	A1: Falsche Population
(123)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834</a>	A1: Falsche Population
(124)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer' (PINNACLE). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719</a>	A1: Falsche Population
(125)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390</a>	A1: Falsche Population
(126)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295</a>	A1: Falsche Population
(127)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780</a>	A1: Falsche Population
(128)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109</a>	A1: Falsche Population
(129)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139</a>	A1: Falsche Population
(130)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144</a>	A1: Falsche Population
(131)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157</a>	A1: Falsche Population
(132)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170</a>	A1: Falsche Population
(133)	NCT03565991	Javelin BRCA/ATM: Avelumab Plus Talazoparib in Patients With BRCA or ATM Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991</a>	A2: Falsche Intervention
(134)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097</a>	A1: Falsche Population
(135)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(136)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649</a>	A1: Falsche Population
(137)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013</a>	A2: Falsche Intervention
(138)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869</a>	A1: Falsche Population
(139)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046</a>	A1: Falsche Population
(140)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666</a>	A1: Falsche Population
(141)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913</a>	A2: Falsche Intervention
(142)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503</a>	A1: Falsche Population
(143)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491</a>	A2: Falsche Intervention
(144)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132</a>	A1: Falsche Population
(145)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423</a>	A1: Falsche Population
(146)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424</a>	A1: Falsche Population
(147)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(148)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467</a>	A1: Falsche Population
(149)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808</a>	A2: Falsche Intervention
(150)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155</a>	A1: Falsche Population
(151)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768</a>	A1: Falsche Population
(152)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890</a>	A2: Falsche Intervention
(153)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(154)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744793</a>	A2: Falsche Intervention
(155)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419</a>	A1: Falsche Population
(156)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(157)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071</a>	A1: Falsche Population
(158)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455</a>	A1: Falsche Population
(159)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901</a>	A1: Falsche Population
(160)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(161)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the IMMunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596</a>	A1: Falsche Population
(162)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953</a>	A1: Falsche Population
(163)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in GastrointEstinal Cancers (EMERGE). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796</a>	A1: Falsche Population
(164)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643</a>	A5: Falscher Studientyp
(165)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589</a>	A1: Falsche Population
(166)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044</a>	A1: Falsche Population
(167)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844763</a>	A1: Falsche Population
(168)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(169)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799</a>	A1: Falsche Population
(170)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403</a>	A2: Falsche Intervention
(171)	NCT03868046	Autoantibodies in Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors (AUTENTIC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046</a>	A1: Falsche Population
(172)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(173)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(174)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903</a>	A1: Falsche Population
(175)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-5) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135</a>	A1: Falsche Population
(176)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439</a>	A1: Falsche Population
(177)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(178)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252</a>	A1: Falsche Population
(179)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941</a>	A1: Falsche Population
(180)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(181)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532</a>	A1: Falsche Population
(182)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118</a>	A1: Falsche Population
(183)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409</a>	A1: Falsche Population
(184)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131</a>	A1: Falsche Population
(185)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(186)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442</a>	A1: Falsche Population
(187)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(188)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(189)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194</a>	A2: Falsche Intervention
(190)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831</a>	A1: Falsche Population
(191)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
(192)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(193)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(194)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119</a>	A1: Falsche Population
(195)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic BREast cAnCER With the Oncolytic Reovirus PeLareorEp in Combination With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(196)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(197)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A5: Falscher Studientyp
(198)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(199)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(200)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(201)	2015-002429-20	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 TRE. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="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</a>	A1: Falsche Population
(202)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(203)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(204)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(205)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(206)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(207)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(208)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(209)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(210)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(211)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(212)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(213)	2016-003306-13	CCR 4557: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastric Cancer (ICONIC Trial). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(214)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(215)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(216)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(217)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(218)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(219)	2016-004603-31	A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(220)	2016-004632-38	Phase II study of Avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A2: Falsche Intervention
(221)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(222)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(223)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(224)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(225)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(226)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(227)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(228)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(229)	2017-002758-35	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(230)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(231)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(232)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(233)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(234)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(235)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(236)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(237)	2017-004784-12	Phased Avelumab combined with chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(238)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(239)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(240)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(241)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(242)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(243)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(244)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(245)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(246)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(247)	2018-002227-42	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(248)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(249)	2018-003620-37	NEPTUNE: Enhancement of immuNothEraPy combining avelumab and repeaT doses of radiUm-223 in ER+ve, HER2-ve metastatic breast caNcEr. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37</a>	A1: Falsche Population
(250)	2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants from Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(251)	2018-004121-80	A proof of concept, window trial of the IMmunological effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(252)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(253)	2019-001358-24	A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Adv.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24</a>	A1: Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(254)	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: 14.01.2020]. 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
(255)	ACTRN12618000954224	A phase II study of Avelumab + stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(256)	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: 14.01.2020]. 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
(257)	EUCTR2015-001537-24-PT	Avelumab in First Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT</a>	A1: Falsche Population
(258)	EUCTR2015-003091-77-GR	A Phase 3 Study to Compare Avelumab Given Alone or Given in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared to Pegylated Liposomal Doxorubicin Given Alone Patients with Platinum-Resistant/Refractory Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR</a>	A1: Falsche Population
(259)	EUCTR2015-003301-42-DE	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(260)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(261)	EUCTR2016-002799-28-ES	A study of TG4001 and avelumab cancer immunotherapies in advanced HPV-induced malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES</a>	A1: Falsche Population
(262)	EUCTR2016-002904-15-ES	A study of Avelumab in combination with immune agonist, epigenetic modulator, CD20 antagonist and/or conventional chemotherapy in patients with large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES</a>	A1: Falsche Population
(263)	EUCTR2016-003306-13-GB	Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal and gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB</a>	A1: Falsche Population
(264)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(265)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(266)	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: 14.01.2020]. 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
(267)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(268)	EUCTR2016-004632-38-SK	Study to evaluate the effectiveness of Avelumab in subjects with relapsed/refractory testicular germ cell cancer. Subject will intravenously receive 10 mg/kg of Avelumab every two weeks until progression or unacceptable toxicity. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(269)	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: 14.01.2020]. 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
(270)	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: 14.01.2020]. 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
(271)	EUCTR2017-001770-42-GB	EMERGE is a trial to investigate whether combining the histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor) drug 4SC-202 with the immunotherapy drug avelumab is safe and improves outcomes for patients with previously treated gastroesophageal or colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB</a>	A1: Falsche Population
(272)	EUCTR2017-002758-35-BE	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(273)	EUCTR2017-002758-35-FR	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR</a>	A1: Falsche Population
(274)	EUCTR2017-002985-28-BE	Phase I/II study of avelumab in pediatric cancer subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE</a>	A1: Falsche Population
(275)	EUCTR2017-003076-31-DE	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(276)	EUCTR2017-003076-31-NL	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL</a>	A1: Falsche Population
(277)	EUCTR2017-003592-64-GB	Evaluating Avelumab in combination with Cetuximab in Head and neck cancer (EACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(278)	EUCTR2017-004456-30-CZ	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ</a>	A1: Falsche Population
(279)	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: 14.01.2020]. 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
(280)	EUCTR2017-004784-12-GR	Immunotherapy in combination with chemotherapy in small-cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(281)	EUCTR2018-000345-39-FR	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR</a>	A2: Falsche Intervention
(282)	EUCTR2018-000345-39-GB	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB</a>	A2: Falsche Intervention
(283)	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: 14.01.2020]. 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
(284)	EUCTR2018-001096-20-BE	Treatments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(285)	EUCTR2018-001529-24-ES	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(286)	EUCTR2018-001529-24-HU	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(287)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(288)	EUCTR2018-001534-17-GB	M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin versus standard chemotherapy in Subjects with PARPi-resistant Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB</a>	A1: Falsche Population
(289)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(290)	EUCTR2018-002010-12-DE	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS wild-type colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE</a>	A1: Falsche Population
(291)	EUCTR2018-002938-20-DE	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab als Zweitlinientherapie beim gastro-ösophagealen Adenokarzinom: eine Phase-II-Studie der AIO - RAP-Studie. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE</a>	A1: Falsche Population
(292)	EUCTR2018-003620-37-GB	Assessing the safety of avelumab with radium-223 in breast cancer patients with bone metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB</a>	A1: Falsche Population
(293)	EUCTR2018-003711-21-DE	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE</a>	A5: Falscher Studientyp
(294)	EUCTR2018-003711-21-HU	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU</a>	A5: Falscher Studientyp
(295)	EUCTR2019-000782-21-ES	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(296)	ISRCTN55804223	NEPTUNE: Determining the safety and assessing the effectiveness of combining avelumab and radium-223 in patients with breast cancer which has spread to the bones. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223</a>	A1: Falsche Population
(297)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(298)	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: 14.01.2020]. 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
(299)	KCT0003206	A phase II study of avelumab in relapsed or refractory stage III/IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(300)	KCT0003308	Phase II trial of avelumab and gemcitabine in advanced leiomyosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(301)	KCT0003334	Phase II trial, multicenter, first line Paclitaxel-Avelumab Treatment for inoperable Angiosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(302)	KCT0003561	Avelumab for DNA Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(303)	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: 14.01.2020]. 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
(304)	LBCTR2018120174	Short-Course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus COMPOUND 2055269 for Locally-Advanced Rectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(305)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004</a>	A1: Falsche Population
(306)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(307)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647</a>	A5: Falscher Studientyp
(308)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(309)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(310)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(311)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751</a>	A1: Falsche Population
(312)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(313)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(314)	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: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(315)	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: 14.01.2020]. 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
(316)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(317)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(318)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(319)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(320)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(321)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(322)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(323)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(324)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(325)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(326)	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: 14.01.2020]. 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
(327)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(328)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(329)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-11 Antibody Avelumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(330)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(331)	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: 14.01.2020]. 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
(332)	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: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(333)	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: 14.01.2020]. 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
(334)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(335)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(336)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(337)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(338)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(339)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(340)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(341)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(342)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(343)	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: 14.01.2020]. 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
(344)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(345)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(346)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(347)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(348)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(349)	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: 14.01.2020]. 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
(350)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(351)	NCT03147404	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(352)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(353)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(354)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(355)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(356)	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: 14.01.2020]. 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
(357)	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: 14.01.2020]. 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
(358)	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: 14.01.2020]. 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
(359)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(360)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(361)	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: 14.01.2020]. 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
(362)	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: 14.01.2020]. 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
(363)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(364)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(365)	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: 14.01.2020]. 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
(366)	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: 14.01.2020]. 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
(367)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(368)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(369)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(370)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(371)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(372)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(373)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(374)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(375)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(376)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(377)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(378)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(379)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(380)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(381)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(382)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(383)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(384)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(385)	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: 14.01.2020]. 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
(386)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(387)	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: 14.01.2020]. 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
(388)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(389)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(390)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(391)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(392)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(393)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(394)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(395)	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: 14.01.2020]. 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
(396)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(397)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(398)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(399)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(400)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(401)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(402)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(403)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(404)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(405)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(406)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(407)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(408)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(409)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(410)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560</a>	A1: Falsche Population
(411)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(412)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(413)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(414)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(415)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345</a>	A1: Falsche Population
(416)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(417)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(418)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(419)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(420)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(421)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(422)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer' (PINNACLE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(423)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390</a>	A1: Falsche Population
(424)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(425)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(426)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(427)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(428)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(429)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(430)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(431)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(432)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(433)	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: 14.01.2020]. 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
(434)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(435)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(436)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(437)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(438)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(439)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(440)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(441)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(442)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(443)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(444)	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: 14.01.2020]. 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
(445)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(446)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(447)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(448)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(449)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(450)	NCT03737721	The UNSCARred Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(451)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(452)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(453)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(454)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(455)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(456)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(457)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(458)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(459)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(460)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in Gastrointestinal Cancers (EMERGE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(461)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(462)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(463)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(464)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(465)	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: 14.01.2020]. 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
(466)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(467)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(468)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(469)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642</a>	A1: Falsche Population
(470)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(471)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-15) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(472)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-1)
(473)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(474)	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: 14.01.2020]. 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
(475)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(476)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(477)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(478)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(479)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(480)	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: 14.01.2020]. 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
(481)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(482)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(483)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(484)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(485)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(486)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831</a>	A1: Falsche Population
(487)	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: 14.01.2020]. 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
(488)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(489)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(490)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(491)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic BREast cAnCER With the Oncolytic Reovirus PeLareorEp in Combination With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146</a>	A1: Falsche Population
(492)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
(493)	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: 14.01.2020]. 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
(494)	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: 14.01.2020]. 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

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-117 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registerinträge Tabelle 4-118	Eingeschlossene Registerinträge
ClinicalTrials.gov	196	196 (Laufende Nr. 1-196)	0
EU-CTR	57	57 (Laufende Nr. 197-253)	0
WHO-ICTRP	241	241 (Laufende Nr. 254-494)	0
Summe	$\Sigma=494$	$\Sigma=494$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-118 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004</a>	A1: Falsche Population
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(3)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647</a>	A5: Falscher Studientyp
(4)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751</a>	A1: Falsche Population
(8)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(13)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(15)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623</a>	A1: Falsche Population
(17)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(18)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417</a>	A1: Falsche Population
(19)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063</a>	A1: Falsche Population
(20)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454</a>	A1: Falsche Population
(21)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613</a>	A1: Falsche Population
(22)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(23)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(24)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523</a>	A1: Falsche Population
(25)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466</a>	A2: Falsche Intervention
(26)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196</a>	A1: Falsche Population
(27)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273</a>	A1: Falsche Population
(28)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317</a>	A1: Falsche Population
(29)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156</a>	A1: Falsche Population
(30)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586</a>	A1: Falsche Population
(31)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561</a>	A1: Falsche Population
(32)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940</a>	A1: Falsche Population
(33)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953</a>	A2: Falsche Intervention
(34)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(35)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179</a>	A1: Falsche Population
(36)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848</a>	A1: Falsche Population
(37)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(38)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953</a>	A1: Falsche Population
(39)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473</a>	A1: Falsche Population
(40)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554</a>	A1: Falsche Population
(41)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814</a>	A1: Falsche Population
(42)	NCT03056599	Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599</a>	A1: Falsche Population
(43)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318</a>	A1: Falsche Population
(44)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554</a>	A1: Falsche Population
(45)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(46)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(47)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406</a>	A1: Falsche Population
(48)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287</a>	A2: Falsche Intervention
(49)	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. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404</a>	A1: Falsche Population
(50)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706</a>	A1: Falsche Population
(51)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565</a>	A1: Falsche Population
(52)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883</a>	A1: Falsche Population
(53)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(54)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177</a>	A1: Falsche Population
(55)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738</a>	A1: Falsche Population
(56)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(57)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777</a>	A1: Falsche Population
(58)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790</a>	A1: Falsche Population
(59)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405</a>	A1: Falsche Population
(60)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666</a>	A1: Falsche Population
(61)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410</a>	A1: Falsche Population
(62)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326</a>	A1: Falsche Population
(63)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571</a>	A1: Falsche Population
(64)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584</a>	A1: Falsche Population
(65)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587</a>	A2: Falsche Intervention
(66)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747</a>	A2: Falsche Intervention
(67)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(68)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176</a>	A1: Falsche Population
(69)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(70)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398</a>	A1: Falsche Population
(71)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023</a>	A1: Falsche Population
(72)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836</a>	A1: Falsche Population
(73)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057</a>	A1: Falsche Population
(74)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176</a>	A2: Falsche Intervention
(75)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372</a>	A1: Falsche Population
(76)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(77)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405</a>	A1: Falsche Population
(78)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350</a>	A1: Falsche Population
(79)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(80)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314</a>	A1: Falsche Population
(81)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660</a>	A1: Falsche Population
(82)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114</a>	A1: Falsche Population
(83)	NCT03317496	Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496</a>	A2: Falsche Intervention
(84)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282</a>	A2: Falsche Intervention
(85)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248</a>	A1: Falsche Population
(86)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405</a>	A2: Falsche Intervention
(87)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806</a>	A1: Falsche Population
(88)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845</a>	A1: Falsche Population
(89)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172</a>	A1: Falsche Population
(90)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(91)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757</a>	A2: Falsche Intervention
(92)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(93)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085</a>	A1: Falsche Population
(94)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098</a>	A1: Falsche Population
(95)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111</a>	A1: Falsche Population
(96)	NCT03387540	Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardio-vascular Adverse Reactions. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540</a>	A5: Falscher Studientyp
(97)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126</a>	A1: Falsche Population
(98)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296</a>	A1: Falsche Population
(99)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595</a>	A2: Falsche Intervention
(100)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479</a>	A1: Falsche Population
(101)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873</a>	A1: Falsche Population
(102)	NCT03399071	Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071</a>	A1: Falsche Population
(103)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552</a>	A1: Falsche Population
(104)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(105)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458</a>	A2: Falsche Intervention
(106)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658</a>	A1: Falsche Population
(107)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501</a>	A1: Falsche Population
(108)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567</a>	A1: Falsche Population
(109)	NCT03451773	M7824 (MSB0011359C) in Combination With Gemcitabine in Adults With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773</a>	A1: Falsche Population
(110)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825</a>	A1: Falsche Population
(111)	NCT03472560	A Study of Avelumab in Combination With Axitinib In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Urothelial Cancer (Javelin Medley VEGF). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560</a>	A1: Falsche Population
(112)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953</a>	A2: Falsche Intervention
(113)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920</a>	A1: Falsche Population
(114)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883</a>	A2: Falsche Intervention
(115)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292</a>	A1: Falsche Population
(116)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(117)	NCT03492242	Immune Checkpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242</a>	A5: Falscher Studientyp
(118)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322</a>	A1: Falsche Population
(119)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196</a>	A1: Falsche Population
(120)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378</a>	A1: Falsche Population
(121)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502681</a>	A2: Falsche Intervention
(122)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786</a>	A1: Falsche Population
(123)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834</a>	A1: Falsche Population
(124)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer' (PINNACLE). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719</a>	A1: Falsche Population
(125)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390</a>	0
(126)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295</a>	A1: Falsche Population
(127)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780</a>	A1: Falsche Population
(128)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109</a>	A1: Falsche Population
(129)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139</a>	A1: Falsche Population
(130)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(131)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157</a>	A1: Falsche Population
(132)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170</a>	A1: Falsche Population
(133)	NCT03565991	Javelin BRCA/ATM: Avelumab Plus Talazoparib in Patients With BRCA or ATM Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991</a>	A2: Falsche Intervention
(134)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097</a>	A1: Falsche Population
(135)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648</a>	A1: Falsche Population
(136)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649</a>	A1: Falsche Population
(137)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013</a>	A2: Falsche Intervention
(138)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869</a>	A1: Falsche Population
(139)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046</a>	A1: Falsche Population
(140)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666</a>	A1: Falsche Population
(141)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913</a>	A2: Falsche Intervention
(142)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(143)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491</a>	A2: Falsche Intervention
(144)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132</a>	A1: Falsche Population
(145)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423</a>	A1: Falsche Population
(146)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424</a>	A1: Falsche Population
(147)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384</a>	A1: Falsche Population
(148)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467</a>	A1: Falsche Population
(149)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808</a>	A2: Falsche Intervention
(150)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155</a>	A1: Falsche Population
(151)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768</a>	A1: Falsche Population
(152)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890</a>	A2: Falsche Intervention
(153)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(154)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(155)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419</a>	A1: Falsche Population
(156)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(157)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071</a>	A1: Falsche Population
(158)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455</a>	A1: Falsche Population
(159)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901</a>	A1: Falsche Population
(160)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936</a>	A1: Falsche Population
(161)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596</a>	A1: Falsche Population
(162)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953</a>	A1: Falsche Population
(163)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in Gastrointestinal Cancers (EMERGE). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796</a>	A1: Falsche Population
(164)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643</a>	A5: Falscher Studientyp
(165)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589</a>	A1: Falsche Population
(166)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044</a>	A1: Falsche Population
(167)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(168)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(169)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799</a>	A1: Falsche Population
(170)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403</a>	A2: Falsche Intervention
(171)	NCT03868046	Autoantibodies in Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors (AUTENTIC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046</a>	A1: Falsche Population
(172)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(173)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642</a>	A1: Falsche Population
(174)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903</a>	A1: Falsche Population
(175)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-15) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135</a>	A1: Falsche Population
(176)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439</a>	A1: Falsche Population
(177)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(178)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252</a>	A1: Falsche Population
(179)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(180)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(181)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532</a>	A1: Falsche Population
(182)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118</a>	A1: Falsche Population
(183)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409</a>	A1: Falsche Population
(184)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131</a>	A1: Falsche Population
(185)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990571</a>	A1: Falsche Population
(186)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442</a>	A1: Falsche Population
(187)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(188)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(189)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194</a>	A2: Falsche Intervention
(190)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(191)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
(192)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(193)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(194)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119</a>	A1: Falsche Population
(195)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic Breast Cancer With the Oncolytic Reovirus Pelareorep in Combination With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146</a>	A1: Falsche Population
(196)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(197)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A5: Falscher Studientyp
(198)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(199)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(200)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(201)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNTINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TRE.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="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</a>	A1: Falsche Population
(202)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(203)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(204)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(205)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(206)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(207)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(208)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(209)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(210)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(211)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(212)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(213)	2016-003306-13	CCR 4557: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrlc Cancer (ICONIC Trial). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(214)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(215)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(216)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(217)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(218)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(219)	2016-004603-31	A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(220)	2016-004632-38	Phase II study of Avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A2: Falsche Intervention
(221)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(222)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(223)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(224)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(225)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(226)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(227)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(228)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(229)	2017-002758-35	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(230)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(231)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(232)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(233)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(234)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(235)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(236)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(237)	2017-004784-12	Phased Avelumab combined with chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(238)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(239)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(240)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(241)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(242)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(243)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(244)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(245)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(246)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(247)	2018-002227-42	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(248)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(249)	2018-003620-37	NEPTUNE: Enhancement of immuNothEraPy combining avelumab and repeaT doses of radiUm-223 in ER+ve, HER2-ve metastatic breast caNcEr. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37</a>	A1: Falsche Population
(250)	2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants from Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(251)	2018-004121-80	A proof of concept, window trial of the IMmunological effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(252)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(253)	2019-001358-24	A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Adv.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24</a>	A1: Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(254)	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: 14.01.2020]. 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
(255)	ACTRN12618000954224	A phase II study of Avelumab + stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(256)	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: 14.01.2020]. 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
(257)	EUCTR2015-001537-24-PT	Avelumab in First Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT</a>	A1: Falsche Population
(258)	EUCTR2015-003091-77-GR	A Phase 3 Study to Compare Avelumab Given Alone or Given in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared to Pegylated Liposomal Doxorubicin Given Alone Patients with Platinum-Resistant/Refractory Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR</a>	A1: Falsche Population
(259)	EUCTR2015-003301-42-DE	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE</a>	A1: Falsche Population
(260)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(261)	EUCTR2016-002799-28-ES	A study of TG4001 and avelumab cancer immunotherapies in advanced HPV-induced malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES</a>	A1: Falsche Population
(262)	EUCTR2016-002904-15-ES	A study of Avelumab in combination with immune agonist, epigenetic modulator, CD20 antagonist and/or conventional chemotherapy in patients with large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES</a>	A1: Falsche Population
(263)	EUCTR2016-003306-13-GB	Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrIc Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB</a>	A1: Falsche Population
(264)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(265)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(266)	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: 14.01.2020]. 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
(267)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(268)	EUCTR2016-004632-38-SK	Study to evaluate the effectiveness of Avelumab in subjects with relapsed/refractory testicular germ cell cancer. Subject will intravenously receive 10 mg/kg of Avelumab every two weeks until progression or unacceptable toxicity. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK</a>	A2: Falsche Intervention
(269)	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: 14.01.2020]. 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
(270)	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: 14.01.2020]. 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
(271)	EUCTR2017-001770-42-GB	EMERGE is a trial to investigate whether combining the histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor) drug 4SC-202 with the immunotherapy drug avelumab is safe and improves outcomes for patients with previously treated gastroesophageal or colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB</a>	A1: Falsche Population
(272)	EUCTR2017-002758-35-BE	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(273)	EUCTR2017-002758-35-FR	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR</a>	A1: Falsche Population
(274)	EUCTR2017-002985-28-BE	Phase I/II study of avelumab in pediatric cancer subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(275)	EUCTR2017-003076-31-DE	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(276)	EUCTR2017-003076-31-NL	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL</a>	A1: Falsche Population
(277)	EUCTR2017-003592-64-GB	Evaluating Avelumab in combination with Cetuximab in Head and neck cancer (EACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB</a>	A1: Falsche Population
(278)	EUCTR2017-004456-30-CZ	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ</a>	A1: Falsche Population
(279)	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: 14.01.2020]. 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
(280)	EUCTR2017-004784-12-GR	Immunotherapy in combination with chemotherapy in small-cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(281)	EUCTR2018-000345-39-FR	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR</a>	A2: Falsche Intervention
(282)	EUCTR2018-000345-39-GB	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(283)	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: 14.01.2020]. 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
(284)	EUCTR2018-001096-20-BE	Treatments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(285)	EUCTR2018-001529-24-ES	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(286)	EUCTR2018-001529-24-HU	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(287)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(288)	EUCTR2018-001534-17-GB	M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin versus standard chemotherapy in Subjects with PARPi-resistant Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB</a>	A1: Falsche Population
(289)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(290)	EUCTR2018-002010-12-DE	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS wild-type colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE</a>	A1: Falsche Population
(291)	EUCTR2018-002938-20-DE	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab als Zweitlinientherapie beim gastro-ösophagealen Adenokarzinom: eine Phase-II-Studie der AIO - RAP-Studie. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(292)	EUCTR2018-003620-37-GB	Assessing the safety of avelumab with radium-223 in breast cancer patients with bone metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB</a>	A1: Falsche Population
(293)	EUCTR2018-003711-21-DE	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE</a>	A5: Falscher Studientyp
(294)	EUCTR2018-003711-21-HU	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU</a>	A5: Falscher Studientyp
(295)	EUCTR2019-000782-21-ES	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES</a>	A1: Falsche Population
(296)	ISRCTN55804223	NEPTUNE: Determining the safety and assessing the effectiveness of combining avelumab and radium-223 in patients with breast cancer which has spread to the bones. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223</a>	A1: Falsche Population
(297)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(298)	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: 14.01.2020]. 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
(299)	KCT0003206	A phase II study of avelumab in relapsed or refractory stage III/IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(300)	KCT0003308	Phase II trial of avelumab and gemcitabine in advanced leiomyosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(301)	KCT0003334	Phase II trial, multicenter, first line Paclitaxel-Avelumab Treatment for inoperable Angiosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(302)	KCT0003561	Avelumab for DNA Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(303)	KCT0003655	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(304)	LBCTR2018120174	Short-Course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus COMPOUND 2055269 for Locally-Advanced Rectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(305)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004</a>	A1: Falsche Population
(306)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(307)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647</a>	A5: Falscher Studientyp
(308)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(309)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(310)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(311)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751</a>	A1: Falsche Population
(312)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(313)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(314)	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: 14.01.2020]. 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
(315)	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: 14.01.2020]. 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
(316)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(317)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(318)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(319)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(320)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(321)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(322)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(323)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(324)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(325)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(326)	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: 14.01.2020]. 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
(327)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(328)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(329)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-11 Antibody Avelumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(330)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(331)	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: 14.01.2020]. 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
(332)	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: 14.01.2020]. 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
(333)	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: 14.01.2020]. 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
(334)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(335)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(336)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(337)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(338)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(339)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(340)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(341)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(342)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(343)	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: 14.01.2020]. 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
(344)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(345)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(346)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(347)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(348)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(349)	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: 14.01.2020]. 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
(350)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(351)	NCT03147404	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404</a>	A1: Falsche Population
(352)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(353)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(354)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(355)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(356)	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: 14.01.2020]. 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
(357)	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: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(358)	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: 14.01.2020]. 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
(359)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(360)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(361)	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: 14.01.2020]. 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
(362)	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: 14.01.2020]. 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
(363)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(364)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(365)	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: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(366)	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: 14.01.2020]. 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
(367)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(368)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(369)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(370)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(371)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(372)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(373)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(374)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(375)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(376)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(377)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(378)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(379)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405</a>	A1: Falsche Population
(380)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(381)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(382)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(383)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(384)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(385)	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: 14.01.2020]. 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
(386)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(387)	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: 14.01.2020]. 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
(388)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(389)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(390)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(391)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(392)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(393)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(394)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(395)	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: 14.01.2020]. 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
(396)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(397)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(398)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(399)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(400)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(401)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(402)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(403)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(404)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(405)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(406)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(407)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(408)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(409)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(410)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560</a>	A1: Falsche Population
(411)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(412)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(413)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(414)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(415)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345</a>	A1: Falsche Population
(416)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(417)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(418)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(419)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(420)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(421)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(422)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer' (PINNACLE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(423)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390</a>	A1: Falsche Population
(424)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(425)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(426)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(427)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(428)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(429)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(430)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(431)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(432)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(433)	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: 14.01.2020]. 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
(434)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(435)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(436)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-2)
(437)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(438)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(439)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(440)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(441)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(442)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(443)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(444)	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: 14.01.2020]. 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
(445)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(446)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(447)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(448)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(449)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(450)	NCT03737721	The UNSCARred Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(451)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(452)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(453)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(454)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(455)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(456)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(457)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(458)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the IMMunological Effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(459)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(460)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in GastrointEstinal Cancers (EMERGE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(461)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(462)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(463)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(464)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(465)	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: 14.01.2020]. 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
(466)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(467)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(468)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(469)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642</a>	A1: Falsche Population
(470)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(471)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-15) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(472)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(473)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(474)	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: 14.01.2020]. 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
(475)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(476)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(477)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(478)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(479)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(480)	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: 14.01.2020]. 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
(481)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(482)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442</a>	A1: Falsche Population
(483)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(484)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(485)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(486)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831</a>	A1: Falsche Population
(487)	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: 14.01.2020]. 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
(488)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(489)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(490)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119</a>	A1: Falsche Population
(491)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic Breast Cancer With the Oncolytic Reovirus Pelareorep in Combination With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146</a>	A1: Falsche Population
(492)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
(493)	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: 14.01.2020]. 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 4-2)
(494)	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: 14.01.2020]. 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

#### 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

##### *Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung*

Tabelle 4-119 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-120	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	196	195 (Laufende Nr. 1-195)	1
EU-CTR	57	56 (Laufende Nr. 196-251)	1
WHO-ICTRP	241	240 (Laufende Nr. 252-491)	1
Summe	$\Sigma=494$	$\Sigma=491$	$\Sigma=3$

Tabelle 4-120 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004</a>	A1: Falsche Population
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(3)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922</a>	A2: Falsche Intervention
(4)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633</a>	A1: Falsche Population
(5)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172</a>	A1: Falsche Population
(6)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751</a>	A1: Falsche Population
(7)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812</a>	A2: Falsche Intervention
(8)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574</a>	A1: Falsche Population
(9)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058</a>	A1: Falsche Population
(10)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(11)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(12)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419</a>	A1: Falsche Population
(13)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(14)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610</a>	A1: Falsche Population
(15)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623</a>	A1: Falsche Population
(16)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(17)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(34)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(37)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(45)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 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. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404</a>	A1: Falsche Population
(49)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565</a>	A1: Falsche Population
(51)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(56)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405</a>	A1: Falsche Population
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(67)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176</a>	A1: Falsche Population
(68)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(69)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(76)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405</a>	A1: Falsche Population
(77)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(90)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(104)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560</a>	A1: Falsche Population
(111)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(116)	NCT03492242	Immune Checkpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390</a>	A1: Falsche Population
(125)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(130)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(142)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(153)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(156)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-3)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046</a>	A1: Falsche Population
(171)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(172)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642</a>	A1: Falsche Population
(173)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(179)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(180)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442</a>	A1: Falsche Population
(186)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(187)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
(191)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(192)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(193)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119</a>	A1: Falsche Population
(194)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic Breast Cancer With the Oncolytic Reovirus Pelareorep in Combination With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146</a>	A1: Falsche Population
(195)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(196)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(197)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-3)
(198)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(199)	2015-002429-20	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 TRE.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="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</a>	A1: Falsche Population
(200)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(201)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(202)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(203)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(204)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(205)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(206)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(207)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(208)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(209)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(210)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(211)	2016-003306-13	CCR 4557: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrIc Cancer (ICONIC Trial). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(212)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(213)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(214)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(215)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(216)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(217)	2016-004603-31	A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(218)	2016-004632-38	Phase II study of Avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A2: Falsche Intervention
(219)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(220)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(221)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-3)
(222)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(223)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(224)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(225)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(226)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(227)	2017-002758-35	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(228)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(229)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(230)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(231)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(232)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(233)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(234)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(235)	2017-004784-12	Phased Avelumab combined with chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(236)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(237)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(238)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(239)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(240)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(241)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(242)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(243)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(244)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(245)	2018-002227-42	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(246)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(247)	2018-003620-37	NEPTUNE: Enhancement of immuNothEraPy combining avelumab and repeaT doses of radiUm-223 in ER+ve, HER2-ve metastatic breast caNcEr. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37</a>	A1: Falsche Population
(248)	2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants from Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(249)	2018-004121-80	A proof of concept, window trial of the IMmunological effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(250)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(251)	2019-001358-24	A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Adv.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24</a>	A1: Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(252)	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: 14.01.2020]. 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
(253)	ACTRN12618000954224	A phase II study of Avelumab + stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-3)
(254)	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: 14.01.2020]. 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
(255)	EUCTR2015-001537-24-PT	Avelumab in First Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT</a>	A1: Falsche Population
(256)	EUCTR2015-003091-77-GR	A Phase 3 Study to Compare Avelumab Given Alone or Given in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared to Pegylated Liposomal Doxorubicin Given Alone Patients with Platinum-Resistant/Refractory Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR</a>	A1: Falsche Population
(257)	EUCTR2015-003301-42-DE	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE</a>	A1: Falsche Population
(258)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(259)	EUCTR2016-002799-28-ES	A study of TG4001 and avelumab cancer immunotherapies in advanced HPV-induced malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES</a>	A1: Falsche Population
(260)	EUCTR2016-002904-15-ES	A study of Avelumab in combination with immune agonist, epigenetic modulator, CD20 antagonist and/or conventional chemotherapy in patients with large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES</a>	A1: Falsche Population
(261)	EUCTR2016-003306-13-GB	Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrIc Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB</a>	A1: Falsche Population
(262)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(263)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(264)	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: 14.01.2020]. 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
(265)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(266)	EUCTR2016-004632-38-SK	Study to evaluate the effectiveness of Avelumab in subjects with relapsed/refractory testicular germ cell cancer. Subject will intravenously receive 10 mg/kg of Avelumab every two weeks until progression or unacceptable toxicity. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK</a>	A2: Falsche Intervention
(267)	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: 14.01.2020]. 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
(268)	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: 14.01.2020]. 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
(269)	EUCTR2017-001770-42-GB	EMERGE is a trial to investigate whether combining the histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor) drug 4SC-202 with the immunotherapy drug avelumab is safe and improves outcomes for patients with previously treated gastroesophageal or colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB</a>	A1: Falsche Population
(270)	EUCTR2017-002758-35-BE	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(271)	EUCTR2017-002758-35-FR	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR</a>	A1: Falsche Population
(272)	EUCTR2017-002985-28-BE	Phase I/II study of avelumab in pediatric cancer subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(273)	EUCTR2017-003076-31-DE	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(274)	EUCTR2017-003076-31-NL	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL</a>	A1: Falsche Population
(275)	EUCTR2017-003592-64-GB	Evaluating Avelumab in combination with Cetuximab in Head and neck cancer (EACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB</a>	A1: Falsche Population
(276)	EUCTR2017-004456-30-CZ	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ</a>	A1: Falsche Population
(277)	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: 14.01.2020]. 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
(278)	EUCTR2017-004784-12-GR	Immunotherapy in combination with chemotherapy in small-cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(279)	EUCTR2018-000345-39-FR	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR</a>	A2: Falsche Intervention
(280)	EUCTR2018-000345-39-GB	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(281)	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: 14.01.2020]. 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
(282)	EUCTR2018-001096-20-BE	Treatments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(283)	EUCTR2018-001529-24-ES	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(284)	EUCTR2018-001529-24-HU	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(285)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(286)	EUCTR2018-001534-17-GB	M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin versus standard chemotherapy in Subjects with PARPi-resistant Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB</a>	A1: Falsche Population
(287)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(288)	EUCTR2018-002010-12-DE	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS wild-type colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE</a>	A1: Falsche Population
(289)	EUCTR2018-002938-20-DE	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab als Zweitlinientherapie beim gastro-ösophagealen Adenokarzinom: eine Phase-II-Studie der AIO - RAP-Studie. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(290)	EUCTR2018-003620-37-GB	Assessing the safety of avelumab with radium-223 in breast cancer patients with bone metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB</a>	A1: Falsche Population
(291)	EUCTR2018-003711-21-DE	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE</a>	A5: Falscher Studientyp
(292)	EUCTR2018-003711-21-HU	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU</a>	A5: Falscher Studientyp
(293)	EUCTR2019-000782-21-ES	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES</a>	A1: Falsche Population
(294)	ISRCTN55804223	NEPTUNE: Determining the safety and assessing the effectiveness of combining avelumab and radium-223 in patients with breast cancer which has spread to the bones. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223</a>	A1: Falsche Population
(295)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(296)	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: 14.01.2020]. 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
(297)	KCT0003206	A phase II study of avelumab in relapsed or refractory stage III/IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(298)	KCT0003308	Phase II trial of avelumab and gemcitabine in advanced leiomyosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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)
(299)	KCT0003334	Phase II trial, multicenter, first line Paclitaxel-Avelumab Treatment for inoperable Angiosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(300)	KCT0003561	Avelumab for DNA Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(301)	KCT0003655	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(302)	LBCTR2018120174	Short-Course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus COMPOUND 2055269 for Locally-Advanced Rectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(303)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004</a>	A1: Falsche Population
(304)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(305)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(306)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(307)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(308)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(309)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(310)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(311)	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: 14.01.2020]. 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
(312)	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: 14.01.2020]. 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
(313)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(314)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(315)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(316)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(317)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(318)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(319)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(320)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(321)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(322)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(323)	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: 14.01.2020]. 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
(324)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(325)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(326)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(327)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(328)	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: 14.01.2020]. 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
(329)	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: 14.01.2020]. 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
(330)	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: 14.01.2020]. 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
(331)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(332)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(333)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(334)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOCs in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(335)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(336)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(337)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(338)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(339)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(340)	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: 14.01.2020]. 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
(341)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(342)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(343)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(344)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(345)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(346)	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: 14.01.2020]. 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
(347)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(348)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404</a>	A1: Falsche Population
(349)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(350)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(351)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(352)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(353)	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: 14.01.2020]. 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
(354)	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: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(355)	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: 14.01.2020]. 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
(356)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(357)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(358)	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: 14.01.2020]. 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
(359)	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: 14.01.2020]. 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
(360)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(361)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(362)	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: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(363)	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: 14.01.2020]. 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
(364)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(365)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(366)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(367)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(368)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(369)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(370)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(371)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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)
(372)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(373)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(374)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(375)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(376)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405</a>	A1: Falsche Population
(377)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(378)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(379)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(380)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(381)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-3)
(382)	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: 14.01.2020]. 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
(383)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(384)	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: 14.01.2020]. 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
(385)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(386)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(387)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(388)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(389)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(390)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(391)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(392)	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: 14.01.2020]. 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
(393)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(394)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(395)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(396)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(397)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(398)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(399)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(400)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(401)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(402)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(403)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(404)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(405)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(406)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(407)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560</a>	A1: Falsche Population
(408)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(409)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(410)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(411)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(412)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345</a>	A1: Falsche Population
(413)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(414)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(415)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(416)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(417)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(418)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(419)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer' (PINNACLE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(420)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390</a>	A1: Falsche Population
(421)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(422)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(423)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(424)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(425)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(426)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(427)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(428)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(429)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(430)	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: 14.01.2020]. 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
(431)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(432)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(433)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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)
(434)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(435)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(436)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(437)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(438)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(439)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(440)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(441)	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: 14.01.2020]. 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
(442)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(443)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(444)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(445)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(446)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(447)	NCT03737721	The UNSCARred Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(448)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(449)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(450)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(451)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(452)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(453)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(454)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(455)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the IMMunological Effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(456)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(457)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in GastrointEstinal Cancers (EMERGE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(458)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(459)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(460)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(461)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(462)	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: 14.01.2020]. 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
(463)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(464)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(465)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(466)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642</a>	A1: Falsche Population
(467)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(468)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-15) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(469)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(470)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(471)	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: 14.01.2020]. 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
(472)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(473)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(474)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(475)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(476)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(477)	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: 14.01.2020]. 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
(478)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(479)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442</a>	A1: Falsche Population
(480)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(481)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(482)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(483)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831</a>	A1: Falsche Population
(484)	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: 14.01.2020]. 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
(485)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(486)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(487)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119</a>	A1: Falsche Population
(488)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic BREast cAnCEr With the Oncolytic Reovirus PeLareorEp in Combination With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146</a>	A1: Falsche Population
(489)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
(490)	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: 14.01.2020]. 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)
(491)	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: 14.01.2020]. 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

### **Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-121 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-122	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	196	195 (Laufende Nr. 1-195)	1
EU-CTR	57	56 (Laufende Nr. 196-251)	1
WHO-ICTRP	241	240 (Laufende Nr. 252-491)	1
Summe	$\Sigma=494$	$\Sigma=491$	$\Sigma=3$

Tabelle 4-122 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Vorbehandlung

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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004</a>	A1: Falsche Population
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(3)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922</a>	A2: Falsche Intervention
(4)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(5)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172</a>	A1: Falsche Population
(6)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751</a>	A1: Falsche Population
(7)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812</a>	A2: Falsche Intervention
(8)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574</a>	A1: Falsche Population
(9)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058</a>	A1: Falsche Population
(10)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634</a>	A1: Falsche Population
(11)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(12)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419</a>	A1: Falsche Population
(13)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(14)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610</a>	A1: Falsche Population
(15)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(16)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(17)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(37)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(45)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 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. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404</a>	A1: Falsche Population
(49)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(50)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565</a>	A1: Falsche Population
(51)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405</a>	A1: Falsche Population
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(60)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(67)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176</a>	A1: Falsche Population
(68)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(69)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(71)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(76)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405</a>	A1: Falsche Population
(77)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533</a>	A1: Falsche Population
(79)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(90)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(96)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(108)	NCT03451773	M7824 (MSB0011359C) in Combination With Gemcitabine in Adults With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560</a>	A1: Falsche Population
(111)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345</a>	A1: Falsche Population
(116)	NCT03492242	Immune CHeckpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-4)
(121)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390</a>	A1: Falsche Population
(125)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(147)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(153)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(156)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(160)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046</a>	A1: Falsche Population
(171)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(172)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(173)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(180)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-4)
(185)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442</a>	A1: Falsche Population
(186)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(187)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831</a>	A1: Falsche Population
(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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
(191)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(192)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(193)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119</a>	A1: Falsche Population
(194)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic Breast Cancer With the Oncolytic Reovirus Pelareorep in Combination With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(195)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(196)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(197)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(198)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(199)	2015-002429-20	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 TRE.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="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</a>	A1: Falsche Population
(200)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(201)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(202)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(203)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(204)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(205)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(206)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(207)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(208)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(209)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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)
(210)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(211)	2016-003306-13	CCR 4557: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrIc Cancer (ICONIC Trial). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(212)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(213)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(214)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(215)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(216)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(217)	2016-004603-31	A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(218)	2016-004632-38	Phase II study of Avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A2: Falsche Intervention
(219)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(220)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(221)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(222)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(223)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(224)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(225)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(226)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(227)	2017-002758-35	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(228)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(229)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(230)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(231)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(232)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(233)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(234)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(235)	2017-004784-12	Phased Avelumab combined with chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(236)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(237)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(238)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(239)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(240)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(241)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-4)
(242)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(243)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(244)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(245)	2018-002227-42	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(246)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(247)	2018-003620-37	NEPTUNE: Enhancement of immuNothEraPy combining avelumab and repeaT doses of radiUm-223 in ER+ve, HER2-ve metastatic breast caNcEr. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37</a>	A1: Falsche Population
(248)	2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants from Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(249)	2018-004121-80	A proof of concept, window trial of the IMmunological effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(250)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(251)	2019-001358-24	A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Adv.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24</a>	A1: Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(252)	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: 14.01.2020]. 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
(253)	ACTRN12618000954224	A phase II study of Avelumab + stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(254)	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: 14.01.2020]. 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
(255)	EUCTR2015-001537-24-PT	Avelumab in First Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT</a>	A1: Falsche Population
(256)	EUCTR2015-003091-77-GR	A Phase 3 Study to Compare Avelumab Given Alone or Given in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared to Pegylated Liposomal Doxorubicin Given Alone Patients with Platinum-Resistant/Refractory Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR</a>	A1: Falsche Population
(257)	EUCTR2015-003301-42-DE	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE</a>	A1: Falsche Population
(258)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(259)	EUCTR2016-002799-28-ES	A study of TG4001 and avelumab cancer immunotherapies in advanced HPV-induced malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(260)	EUCTR2016-002904-15-ES	A study of Avelumab in combination with immune agonist, epigenetic modulator, CD20 antagonist and/or conventional chemotherapy in patients with large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES</a>	A1: Falsche Population
(261)	EUCTR2016-003306-13-GB	Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal and gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB</a>	A1: Falsche Population
(262)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(263)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(264)	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: 14.01.2020]. 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
(265)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(266)	EUCTR2016-004632-38-SK	Study to evaluate the effectiveness of Avelumab in subjects with relapsed/refractory testicular germ cell cancer. Subject will intravenously receive 10 mg/kg of Avelumab every two weeks until progression or unacceptable toxicity. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK</a>	A2: Falsche Intervention
(267)	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: 14.01.2020]. 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
(268)	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: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(269)	EUCTR2017-001770-42-GB	EMERGE is a trial to investigate whether combining the histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor) drug 4SC-202 with the immunotherapy drug avelumab is safe and improves outcomes for patients with previously treated gastroesophageal or colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB</a>	A1: Falsche Population
(270)	EUCTR2017-002758-35-BE	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(271)	EUCTR2017-002758-35-FR	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR</a>	A1: Falsche Population
(272)	EUCTR2017-002985-28-BE	Phase I/II study of avelumab in pediatric cancer subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002985-28-BE</a>	A1: Falsche Population
(273)	EUCTR2017-003076-31-DE	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(274)	EUCTR2017-003076-31-NL	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-NL</a>	A1: Falsche Population
(275)	EUCTR2017-003592-64-GB	Evaluating Avelumab in combination with Cetuximab in Head and neck cancer (EACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB</a>	A1: Falsche Population
(276)	EUCTR2017-004456-30-CZ	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(277)	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: 14.01.2020]. 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
(278)	EUCTR2017-004784-12-GR	Immunotherapy in combination with chemotherapy in small-cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(279)	EUCTR2018-000345-39-FR	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR</a>	A2: Falsche Intervention
(280)	EUCTR2018-000345-39-GB	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB</a>	A2: Falsche Intervention
(281)	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: 14.01.2020]. 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
(282)	EUCTR2018-001096-20-BE	Treatments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(283)	EUCTR2018-001529-24-ES	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(284)	EUCTR2018-001529-24-HU	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(285)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(286)	EUCTR2018-001534-17-GB	M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin versus standard chemotherapy in Subjects with PARPi-resistant Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB</a>	A1: Falsche Population
(287)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(288)	EUCTR2018-002010-12-DE	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS wild-type colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE</a>	A1: Falsche Population
(289)	EUCTR2018-002938-20-DE	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab als Zweitlinientherapie beim gastro-ösophagealen Adenokarzinom: eine Phase-II-Studie der AIO - RAP-Studie. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE</a>	A1: Falsche Population
(290)	EUCTR2018-003620-37-GB	Assessing the safety of avelumab with radium-223 in breast cancer patients with bone metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB</a>	A1: Falsche Population
(291)	EUCTR2018-003711-21-DE	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-DE</a>	A5: Falscher Studientyp
(292)	EUCTR2018-003711-21-HU	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU</a>	A5: Falscher Studientyp
(293)	EUCTR2019-000782-21-ES	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES</a>	A1: Falsche Population
(294)	ISRCTN55804223	NEPTUNE: Determining the safety and assessing the effectiveness of combining avelumab and radium-223 in patients with breast cancer which has spread to the bones. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(295)	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: 14.01.2020]. 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>	A1: Falsche Population
(296)	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: 14.01.2020]. 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
(297)	KCT0003206	A phase II study of avelumab in relapsed or refractory stage III/IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(298)	KCT0003308	Phase II trial of avelumab and gemcitabine in advanced leiomyosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(299)	KCT0003334	Phase II trial, multicenter, first line Paclitaxel-Avelumab Treatment for inoperable Angiosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(300)	KCT0003561	Avelumab for DNA Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(301)	KCT0003655	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(302)	LBCTR2018120174	Short-Course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus COMPOUND 2055269 for Locally-Advanced Rectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(303)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(304)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461</a>	A1: Falsche Population
(305)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(306)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(307)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(308)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751</a>	A1: Falsche Population
(309)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(310)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(311)	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: 14.01.2020]. 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
(312)	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: 14.01.2020]. 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)
(313)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(314)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(315)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432</a>	A1: Falsche Population
(316)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(317)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(318)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006</a>	A1: Falsche Population
(319)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(320)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(321)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(322)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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)
(323)	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: 14.01.2020]. 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
(324)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(325)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(326)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(327)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(328)	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: 14.01.2020]. 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
(329)	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: 14.01.2020]. 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
(330)	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: 14.01.2020]. 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
(331)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(332)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(333)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(334)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(335)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(336)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(337)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630</a>	A1: Falsche Population
(338)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(339)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(340)	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: 14.01.2020]. 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
(341)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-4)
(342)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(343)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(344)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A5: Falscher Studientyp
(345)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(346)	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: 14.01.2020]. 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
(347)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(348)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404</a>	A1: Falsche Population
(349)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(350)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(351)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(352)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(353)	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: 14.01.2020]. 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
(354)	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: 14.01.2020]. 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
(355)	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: 14.01.2020]. 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
(356)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(357)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(358)	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: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(359)	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: 14.01.2020]. 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
(360)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(361)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(362)	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: 14.01.2020]. 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
(363)	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: 14.01.2020]. 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
(364)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(365)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(366)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(367)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(368)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938</a>	A2: Falsche Intervention
(369)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(370)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(371)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(372)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(373)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(374)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(375)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379</a>	A1: Falsche Population
(376)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405</a>	A1: Falsche Population
(377)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(378)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(379)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(380)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(381)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(382)	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: 14.01.2020]. 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
(383)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(384)	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: 14.01.2020]. 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
(385)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(386)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(387)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(388)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(389)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934</a>	A1: Falsche Population
(390)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(391)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(392)	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: 14.01.2020]. 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
(393)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(394)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(395)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(396)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(397)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(398)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(399)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(400)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(401)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(402)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(403)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(404)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(405)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(406)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(407)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(408)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(409)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(410)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(411)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(412)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345</a>	A1: Falsche Population
(413)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(414)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(415)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(416)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(417)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(418)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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)
(419)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer' (PINNACLE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(420)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390</a>	A1: Falsche Population
(421)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(422)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(423)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(424)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(425)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(426)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(427)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(428)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(429)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(430)	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: 14.01.2020]. 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
(431)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(432)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(433)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(434)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(435)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(436)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(437)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(438)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(439)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(440)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(441)	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: 14.01.2020]. 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
(442)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(443)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(444)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(445)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(446)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(447)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721</a>	A1: Falsche Population
(448)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(449)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(450)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(451)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(452)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(453)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(454)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(455)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(456)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(457)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in Gastrointestinal Cancers (EMERGE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(458)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(459)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(460)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(461)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(462)	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: 14.01.2020]. 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
(463)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(464)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(465)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238</a>	A1: Falsche Population
(466)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642</a>	A1: Falsche Population
(467)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(468)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-15) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(469)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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 4-4)
(470)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405</a>	A1: Falsche Population
(471)	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: 14.01.2020]. 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
(472)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(473)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362</a>	A1: Falsche Population
(474)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(475)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(476)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(477)	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: 14.01.2020]. 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
(478)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(479)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(480)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204</a>	A2: Falsche Intervention
(481)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(482)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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
(483)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831</a>	A1: Falsche Population
(484)	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: 14.01.2020]. 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
(485)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562</a>	A1: Falsche Population
(486)	NCT04173507	Combination Treatment (Talazoparib Plus Avelumab) for Stage IV or Recurrent Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With STK11 Gene Mutation (A LUNG-MAP Treatment Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507</a>	A1: Falsche Population
(487)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(488)	NCT04215146	A Study to Assess Overall Response Rate by Inducing an Inflammatory Phenotype in Metastatic BReast cAnCER With the Oncolytic Reovirus PeLareorEp in CombinaTion With Anti-PD-L1 Avelumab and Paclitaxel - BRACELET-1 Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146</a>	A1: Falsche Population
(489)	NCT04216316	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Avelumab for Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316</a>	A1: Falsche Population
(490)	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: 14.01.2020]. 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
(491)	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: 14.01.2020]. 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

### **Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-123 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zVT aus der Studienregistersuche – Patienten ohne Vorbehandlung

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-124	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	78	78 (Laufende Nr. 1-78)	0
EU-CTR	15	15 (Laufende Nr. 79-93)	0
WHO-ICTRP	88	88 (Laufende Nr. 94-181)	0
Summe	$\Sigma=181$	$\Sigma=181$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-124 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten ohne Vorbehandlung

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT00002947	Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002947</a>	A2: Falsche Intervention
(2)	NCT00003514	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Neuroendocrine Tumor That Is Metastatic or Unlikely to Respond to Surgery or Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003514</a>	A2: Falsche Intervention
(3)	NCT00003549	S9716: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003549</a>	A2: Falsche Intervention
(4)	NCT00004922	Irinotecan in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004922</a>	A2: Falsche Intervention
(5)	NCT00068783	S0331: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068783</a>	A2: Falsche Intervention
(6)	NCT00079131	Oblimersen in Treating Patients With Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079131</a>	A2: Falsche Intervention
(7)	NCT00346385	BB-10901 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346385</a>	A2: Falsche Intervention
(8)	NCT00540566	Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566</a>	A2: Falsche Intervention
(9)	NCT00655655	Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655655</a>	A2: Falsche Intervention
(10)	NCT00765193	The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193</a>	A2: Falsche Intervention
(11)	NCT00869050	Capecitabine and Temozolomide for Neuroendocrine Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869050</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(12)	NCT01013779	Merkel Positron Emission Tomography (PET) Protocol. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013779</a>	A2: Falsche Intervention
(13)	NCT01155258	Temsirolimus and Vinorelbine Ditartrate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155258</a>	A2: Falsche Intervention
(14)	NCT01204476	Cixutumumab, Everolimus, and Octreotide Acetate in Treating Patients With Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204476</a>	A2: Falsche Intervention
(15)	NCT01396382	68Ga-DOTATATE PET Scan in Neuroendocrine Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396382</a>	A2: Falsche Intervention
(16)	NCT01440816	IL-12 Gene and in Vivo Electroporation-Mediated Plasmid DNA Vaccine Therapy in Patients With Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440816</a>	A2: Falsche Intervention
(17)	NCT01526486	Videoscopic Versus Open Inguinal Lymphadenectomy for Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526486</a>	A2: Falsche Intervention
(18)	NCT01652547	A Phase I, Exploratory, Intra-patient Dose Escalation Study to Investigate the Preliminary Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Pasireotide (SOM230) s.c.Followed by Pasireotide LAR in Patients With Metastaticmelanoma or Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652547</a>	A2: Falsche Intervention
(19)	NCT01758458	Viral Oncoprotein Targeted Autologous T Cell Therapy for Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758458</a>	A2: Falsche Intervention
(20)	NCT01913691	Study of the Drug Ipilimumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913691</a>	A2: Falsche Intervention
(21)	NCT02035657	A Proof-of-Concept Trial of GLA-SE in Patients With Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035657</a>	A2: Falsche Intervention
(22)	NCT02036476	Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036476</a>	A2: Falsche Intervention



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(23)	NCT02038738	68Ga-DOTATATE PET Scan Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038738</a>	A2: Falsche Intervention
(24)	NCT02054884	F16IL2 Plus Paclitaxel in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054884</a>	A2: Falsche Intervention
(25)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647</a>	A2: Falsche Intervention
(26)	NCT02196961	Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies vs Observation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196961</a>	A1: Falsche Population
(27)	NCT02267603	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267603</a>	A1: Falsche Population
(28)	NCT02351128	Treatment of Unresectable and/or Metastatic Merkel Cell Carcinoma by Somatostatine Analogues. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351128</a>	A2: Falsche Intervention
(29)	NCT02465957	QUILT-3.009: Patients With Stage III (IIIB) or Stage (IV) Merkel Cell Carcinoma (MCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465957</a>	A2: Falsche Intervention
(30)	NCT02471352	Studies of Dermatologic Diseases Biospecimen Acquisition Protocol. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471352</a>	A2: Falsche Intervention
(31)	NCT02479698	Cytotoxic T Lymphocytes in Treating Patients With Malignancies With BK and/or JC Virus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479698</a>	A2: Falsche Intervention
(32)	NCT02514824	MLN0128 in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514824</a>	A2: Falsche Intervention
(33)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(34)	NCT02643303	A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303</a>	A2: Falsche Intervention
(35)	NCT02819843	A Study of T-VEC (Talimogene Laherparepvec) With or Without Radiotherapy for Melanoma, Merkel Cell Carcinoma, or Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819843</a>	A2: Falsche Intervention
(36)	NCT02831179	Veliparib, Capecitabine, and Temozolomide in Patients With Advanced, Metastatic, and Recurrent Neuroendocrine Tumor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831179</a>	A2: Falsche Intervention
(37)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(38)	NCT02978625	Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625</a>	A2: Falsche Intervention
(39)	NCT03000257	A Study of ABBV-181 in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000257</a>	A2: Falsche Intervention
(40)	NCT03071406	Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071406</a>	A2: Falsche Intervention
(41)	NCT03071757	A Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABBV-368 as a Single Agent and Combination in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757</a>	A2: Falsche Intervention
(42)	NCT03074513	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513</a>	A2: Falsche Intervention
(43)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(44)	NCT03107663	<sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT in Patients With Selected Solid Malignancies or Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107663</a>	A2: Falsche Intervention
(45)	NCT03126110	Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110</a>	A2: Falsche Intervention
(46)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(47)	NCT03210935	French National Database of Rare Dermatological Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210935</a>	A2: Falsche Intervention
(48)	NCT03212404	Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212404</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(49)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(50)	NCT03241173	A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173</a>	A2: Falsche Intervention
(51)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372</a>	A2: Falsche Intervention
(52)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	A2: Falsche Intervention
(53)	NCT03304639	Pembrolizumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304639</a>	A7: Falscher Publikationstyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(54)	NCT03370861	How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370861</a>	A2: Falsche Intervention
(55)	NCT03435640	A Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and With NKTR-214 Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640</a>	A2: Falsche Intervention
(56)	NCT03458117	T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458117</a>	A2: Falsche Intervention
(57)	NCT03538028	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538028</a>	A2: Falsche Intervention
(58)	NCT03545334	Lymph Node Identification in Skin Malignancy Using ICG Transcutaneously Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545334</a>	A2: Falsche Intervention
(59)	NCT03583528	DOTATOC PET/CT for Imaging NET Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583528">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583528</a>	A2: Falsche Intervention
(60)	NCT03599713	A Study of INCMGA00012 in Metastatic Merkel Cell Carcinoma (POD1UM-201). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599713</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(61)	NCT03628677	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AB154 in Participants With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628677</a>	A2: Falsche Intervention
(62)	NCT03629756	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629756</a>	A2: Falsche Intervention
(63)	NCT03652077	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652077</a>	A2: Falsche Intervention
(64)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(65)	NCT03712605	Pembrolizumab Compared to Standard of Care Observation in Treating Patients With Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605</a>	A1: Falsche Population
(66)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(67)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(68)	NCT03787602	This Study Evaluates KRT-232, a Novel Oral Small Molecule Inhibitor of MDM2, for the Treatment of Patients With (p53WT) Merkel Cell Carcinoma Who Have Failed Anti-PD-1/ PD-L1 Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787602</a>	A2: Falsche Intervention
(69)	NCT03798639	Nivolumab and Radiation Therapy or Ipilimumab as Adjuvant Therapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798639</a>	A2: Falsche Intervention
(70)	NCT03816332	Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332</a>	A1: Falsche Population
(71)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	A2: Falsche Intervention
(72)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(73)	NCT03901573	High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-17. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901573</a>	A2: Falsche Intervention
(74)	NCT03935893	Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935893</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(75)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647</a>	A2: Falsche Intervention
(76)	NCT04106167	Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106167</a>	A2: Falsche Intervention
(77)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320</a>	A2: Falsche Intervention
(78)	NCT04160065	Immunotherapy With IFx-Hu2.0 Vaccine for Advanced MCC or cSCC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04160065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04160065</a>	A2: Falsche Intervention
<b>EU-CTR</b>			
(79)	2005-000402-32	An open-label study using the MedPulser Elektroporation System to treat cutaneous & subcutaneous foci of cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000402-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000402-32</a>	A2: Falsche Intervention
(80)	2010-023827-34	PHASE III CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE ADDED ROLE OF 68Ga-DOTANOC PET-CT IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023827-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023827-34</a>	A2: Falsche Intervention
(81)	2011-003226-27	A Phase II Study of Pazopanib in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003226-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003226-27</a>	A2: Falsche Intervention
(82)	2012-004018-33	A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004018-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004018-33</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(83)	2013-000043-78	Prospective randomized trial of an adjuvant therapy of completely resected Merkel Cell Carcinoma (MCC) with immune checkpoint blocking antibodies (Nivolumab, Opdivo®; Ipilimumab, Yervoy®) versus ob.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78</a>	A1: Falsche Population
(84)	2013-000267-84	An open label, multicenter pasireotide roll over protocol for patients who have completed a previous Novartis sponsored pasireotide study and are judged by the investigator to benefit from continue.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000267-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000267-84</a>	A2: Falsche Intervention
(85)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A2: Falsche Intervention
(86)	2014-001273-13	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001273-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001273-13</a>	A2: Falsche Intervention
(87)	2014-004735-39	Phase II Study of cisplatin and everolimus in patients with metastatic or unresectable neuroendocrine carcinomas (NEC) of extrapulmonary origin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004735-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004735-39</a>	A2: Falsche Intervention
(88)	2015-000230-29	Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(89)	2016-000461-23	An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23</a>	A7: Falscher Publikationstyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(90)	2016-004548-12	An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of RP1 as a Single Agent and in Combination with PD1 Blockade in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12</a>	A2: Falsche Intervention
(91)	2016-004989-25	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25</a>	A2: Falsche Intervention
(92)	2018-001627-39	A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001627-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001627-39</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(93)	2018-002601-57	A Phase 3 Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy in Participants With Advanced Merkel Cell Carcinoma (KEYNOTE-913). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57</a>	A7: Falscher Publikationstyp
<b>ICTRP</b>			
(94)	ACTRN12615000190505	A pilot study: Risk adapted hypofractionated radiotherapy in Merkel Cell Carcinoma of the elderly and/or the fragile patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000190505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000190505</a>	A2: Falsche Intervention
(95)	ACTRN12617001641381	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AB122 in Subjects with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001641381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001641381</a>	A2: Falsche Intervention
(96)	ACTRN12618000528257	Biopsy ME study - Node biopsy for patients with early stage Merkel Cell Carcinoma,. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000528257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000528257</a>	A2: Falsche Intervention



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(97)	DRKS00005898	Phase II Study of the Tumor-targeting Human F16IL2 Monoclonal Antibody-cytokine Fusion Protein in Combination With Paclitaxel in Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005898</a>	A2: Falsche Intervention
(98)	EUCTR2005-000402-32-GB	An open-label study using the MedPulser Elektroporation System to treat cutaneous & subcutaneous foci of cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000402-32-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000402-32-GB</a>	A2: Falsche Intervention
(99)	EUCTR2011-003226-27-GB	A Phase II Study of Pazopanib in Metastatic Merkel Cell Carcinoma (called UKMCC-01). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003226-27-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003226-27-GB</a>	A2: Falsche Intervention
(100)	EUCTR2012-004018-33-DE	A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004018-33-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004018-33-DE</a>	A1: Falsche Population
(101)	EUCTR2013-000043-78-DE	Comparison of therapy of Merkel Cell Carcinoma (MCC) with Ipilimumab (Yervoy®) or Nivolumab (Opdivo®) versus observation only. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000043-78-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000043-78-DE</a>	A1: Falsche Population
(102)	EUCTR2018-002601-57-ES	Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-ES</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(103)	EUCTR2018-002601-57-SE	Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-SE</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(104)	ISRCTN16290169	Rational treatment selection for Merkel Cell Carcinoma (MCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16290169">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16290169</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(105)	JPRN-UMIN000008137	The detection of the polyoma virus in Merkel cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008137</a>	A2: Falsche Intervention
(106)	JPRN-UMIN000023578	Long-term maintenance of anti-tumor immune responses by vaccination with tri-WT1 peptide cancer vaccine WT1 Trio. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023578">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023578</a>	A2: Falsche Intervention
(107)	JPRN-UMIN000023579	WT1 Trio Peptide-vaccine for Rare Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023579">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023579</a>	A2: Falsche Intervention
(108)	JPRN-UMIN000024410	Epidemiological study on incidence, stage at diagnosis, treatment and prognosis of Merkel cell carcinoma in Japan. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024410">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024410</a>	A2: Falsche Intervention
(109)	NCT00002947	Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002947</a>	A2: Falsche Intervention
(110)	NCT00003514	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Neuroendocrine Tumor That Is Metastatic or Unlikely to Respond to Surgery or Radiation Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003514">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003514</a>	A2: Falsche Intervention
(111)	NCT00003549	S9716: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003549">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003549</a>	A2: Falsche Intervention
(112)	NCT00004922	Irinotecan in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004922</a>	A2: Falsche Intervention
(113)	NCT00068783	S0331: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068783</a>	A2: Falsche Intervention
(114)	NCT00079131	Oblimersen in Treating Patients With Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079131</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(115)	NCT00346385	BB-10901 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346385">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346385</a>	A2: Falsche Intervention
(116)	NCT00436735	Nelfinavir in Treating Patients With Metastatic, Refractory, or Recurrent Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436735">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436735</a>	A2: Falsche Intervention
(117)	NCT00540566	Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540566">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540566</a>	A2: Falsche Intervention
(118)	NCT00655655	Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655655</a>	A2: Falsche Intervention
(119)	NCT00765193	The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193</a>	A2: Falsche Intervention
(120)	NCT01013779	Merkel Positron Emission Tomography (PET) Protocol. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013779</a>	A2: Falsche Intervention
(121)	NCT01155258	Temsirolimus and Vinorelbine Ditartrate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155258</a>	A2: Falsche Intervention
(122)	NCT01204476	Cixutumumab, Everolimus, and Octreotide Acetate in Treating Patients With Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204476</a>	A2: Falsche Intervention
(123)	NCT01440816	IL-12 Gene and in Vivo Electroporation-Mediated Plasmid DNA Vaccine Therapy in Patients With Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440816</a>	A2: Falsche Intervention
(124)	NCT01526486	Videoscopic Versus Open Inguinal Lymphadenectomy for Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526486">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526486</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(125)	NCT01652547	A Phase I, Exploratory, Intra-patient Dose Escalation Study to Investigate the Preliminary Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Pasireotide (SOM230) s.c.Followed by Pasireotide LAR in Patients With Metastaticmelanoma or Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652547</a>	A2: Falsche Intervention
(126)	NCT01758458	Viral Oncoprotein Targeted Autologous T Cell Therapy for Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01758458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01758458</a>	A2: Falsche Intervention
(127)	NCT01794793	Study to Allow Access to Pasireotide for Patients Benefiting From Pasireotide Treatment in Novartis-sponsored Studies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794793">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794793</a>	A2: Falsche Intervention
(128)	NCT01913691	Study of the Drug Ipilimumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913691</a>	A2: Falsche Intervention
(129)	NCT02035657	A Proof-of-Concept Trial of GLA-SE in Patients With Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035657">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035657</a>	A2: Falsche Intervention
(130)	NCT02036476	Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476</a>	A2: Falsche Intervention
(131)	NCT02038738	<sup>68</sup> Ga-DOTATATE PET Scan Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02038738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02038738</a>	A2: Falsche Intervention
(132)	NCT02054884	F16IL2 Plus Paclitaxel in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054884">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054884</a>	A2: Falsche Intervention
(133)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(134)	NCT02196961	Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies vs Observation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196961">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196961</a>	A1: Falsche Population
(135)	NCT02267603	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267603</a>	A1: Falsche Population
(136)	NCT02351128	Treatment of Unresectable and/or Metastatic Merkel Cell Carcinoma by Somatostatine Analogues. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351128">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351128</a>	A2: Falsche Intervention
(137)	NCT02465957	QUILT-3.009: Patients With Stage III (IIIB) or Stage (IV) Merkel Cell Carcinoma (MCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465957</a>	A2: Falsche Intervention
(138)	NCT02471352	Studies of Dermatologic Diseases Biospecimen Acquisition Protocol. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471352</a>	A2: Falsche Intervention
(139)	NCT02479698	Cytotoxic T Lymphocytes in Treating Patients With Malignancies With BK and/or JC Virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02479698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02479698</a>	A2: Falsche Intervention
(140)	NCT02514824	MLN0128 in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514824">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514824</a>	A2: Falsche Intervention
(141)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(142)	NCT02643303	A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643303</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(143)	NCT02819843	A Study of T-VEC (Talimogene Laherparepvec) With or Without Radiotherapy for Melanoma, Merkel Cell Carcinoma, or Other Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819843">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819843</a>	A2: Falsche Intervention
(144)	NCT02831179	Veliparib, Capecitabine, and Temozolomide in Patients With Advanced, Metastatic, and Recurrent Neuroendocrine Tumor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831179</a>	A2: Falsche Intervention
(145)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(146)	NCT02978625	Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625</a>	A2: Falsche Intervention
(147)	NCT03071406	Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071406</a>	A2: Falsche Intervention
(148)	NCT03074513	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074513">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074513</a>	A2: Falsche Intervention
(149)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A2: Falsche Intervention
(150)	NCT03107663	<sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT in Patients With Selected Solid Malignancies or Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107663">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107663</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(151)	NCT03126110	Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110</a>	A2: Falsche Intervention
(152)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(153)	NCT03210935	French National Database of Rare Dermatological Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210935</a>	A2: Falsche Intervention
(154)	NCT03212404	Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212404</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(155)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(156)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372</a>	A2: Falsche Intervention
(157)	NCT03304639	Pembrolizumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03304639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03304639</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(158)	NCT03370861	How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370861</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(159)	NCT03435640	A Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and With NKTR-214 Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640</a>	A2: Falsche Intervention
(160)	NCT03458117	T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458117">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458117</a>	A2: Falsche Intervention
(161)	NCT03538028	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538028">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538028</a>	A2: Falsche Intervention
(162)	NCT03545334	Lymph Node Identification in Skin Malignancy Using ICG Transcutaneously Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03545334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03545334</a>	A2: Falsche Intervention
(163)	NCT03583528	DOTATOC PET/CT for Imaging NET Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583528">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583528</a>	A2: Falsche Intervention
(164)	NCT03628677	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AB154 in Participants With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628677">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628677</a>	A2: Falsche Intervention
(165)	NCT03629756	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629756</a>	A2: Falsche Intervention
(166)	NCT03652077	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652077">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652077</a>	A2: Falsche Intervention
(167)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785</a>	A2: Falsche Intervention



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(168)	NCT03712605	Pembrolizumab Compared to Standard of Care Observation in Treating Patients With Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712605">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712605</a>	A1: Falsche Population
(169)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(170)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783078</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(171)	NCT03787602	This Study Evaluates KRT-232, a Novel Oral Small Molecule Inhibitor of MDM2, for the Treatment of Patients With (p53WT) Merkel Cell Carcinoma Who Have Failed Anti-PD-1/ PD-L1 Immunotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787602">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787602</a>	A2: Falsche Intervention
(172)	NCT03798639	Nivolumab and Radiation Therapy or Ipilimumab as Adjuvant Therapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798639</a>	A2: Falsche Intervention
(173)	NCT03816332	Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816332">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816332</a>	A1: Falsche Population
(174)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	A2: Falsche Intervention
(175)	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: 14.01.2020]. 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

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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
(176)	NCT03901573	High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-17. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901573">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901573</a>	A2: Falsche Intervention
(177)	NCT03935893	Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935893</a>	A2: Falsche Intervention
(178)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988647</a>	A2: Falsche Intervention
(179)	NCT04106167	Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106167">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106167</a>	A2: Falsche Intervention
(180)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116320</a>	A2: Falsche Intervention
(181)	NCT04160065	Immunotherapy With IFx-Hu2.0 Vaccine for Advanced MCC or cSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160065</a>	A2: Falsche Intervention

**Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-125 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zVT aus der Studienregistersuche – Patienten mit Vorbehandlung

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-126	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	78	78 (Laufende Nr. 1-78)	0
EU-CTR	15	15 (Laufende Nr. 79-93)	0
WHO-ICTRP	88	88 (Laufende Nr. 94-181)	0
Summe	$\Sigma=181$	$\Sigma=181$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-126 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT – Patienten mit Vorbehandlung

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT00002947	Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002947</a>	A2: Falsche Intervention
(2)	NCT00003514	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Neuroendocrine Tumor That Is Metastatic or Unlikely to Respond to Surgery or Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003514</a>	A2: Falsche Intervention
(3)	NCT00003549	S9716: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003549</a>	A2: Falsche Intervention
(4)	NCT00004922	Irinotecan in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004922</a>	A2: Falsche Intervention
(5)	NCT00068783	S0331: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068783</a>	A2: Falsche Intervention
(6)	NCT00079131	Oblimersen in Treating Patients With Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079131</a>	A2: Falsche Intervention
(7)	NCT00346385	BB-10901 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346385</a>	A2: Falsche Intervention
(8)	NCT00540566	Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566</a>	A2: Falsche Intervention
(9)	NCT00655655	Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655655</a>	A2: Falsche Intervention
(10)	NCT00765193	The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193</a>	A2: Falsche Intervention
(11)	NCT00869050	Capecitabine and Temozolomide for Neuroendocrine Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869050</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(12)	NCT01013779	Merkel Positron Emission Tomography (PET) Protocol. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013779</a>	A2: Falsche Intervention
(13)	NCT01155258	Temsirolimus and Vinorelbine Ditartrate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155258</a>	A2: Falsche Intervention
(14)	NCT01204476	Cixutumumab, Everolimus, and Octreotide Acetate in Treating Patients With Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204476</a>	A2: Falsche Intervention
(15)	NCT01396382	68Ga-DOTATATE PET Scan in Neuroendocrine Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396382</a>	A2: Falsche Intervention
(16)	NCT01440816	IL-12 Gene and in Vivo Electroporation-Mediated Plasmid DNA Vaccine Therapy in Patients With Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440816</a>	A2: Falsche Intervention
(17)	NCT01526486	Videoscopic Versus Open Inguinal Lymphadenectomy for Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526486</a>	A2: Falsche Intervention
(18)	NCT01652547	A Phase I, Exploratory, Intra-patient Dose Escalation Study to Investigate the Preliminary Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Pasireotide (SOM230) s.c.Followed by Pasireotide LAR in Patients With Metastaticmelanoma or Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652547</a>	A2: Falsche Intervention
(19)	NCT01758458	Viral Oncoprotein Targeted Autologous T Cell Therapy for Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758458</a>	A2: Falsche Intervention
(20)	NCT01913691	Study of the Drug Ipilimumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913691</a>	A2: Falsche Intervention
(21)	NCT02035657	A Proof-of-Concept Trial of GLA-SE in Patients With Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035657</a>	A2: Falsche Intervention
(22)	NCT02036476	Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036476</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(23)	NCT02038738	68Ga-DOTATATE PET Scan Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038738</a>	A2: Falsche Intervention
(24)	NCT02054884	F16IL2 Plus Paclitaxel in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054884</a>	A2: Falsche Intervention
(25)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647</a>	A2: Falsche Intervention
(26)	NCT02196961	Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies vs Observation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196961</a>	A1: Falsche Population
(27)	NCT02267603	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267603</a>	A1: Falsche Population
(28)	NCT02351128	Treatment of Unresectable and/or Metastatic Merkel Cell Carcinoma by Somatostatine Analogues. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351128</a>	A2: Falsche Intervention
(29)	NCT02465957	QUILT-3.009: Patients With Stage III (IIIB) or Stage (IV) Merkel Cell Carcinoma (MCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465957</a>	A2: Falsche Intervention
(30)	NCT02471352	Studies of Dermatologic Diseases Biospecimen Acquisition Protocol. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471352</a>	A2: Falsche Intervention
(31)	NCT02479698	Cytotoxic T Lymphocytes in Treating Patients With Malignancies With BK and/or JC Virus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479698</a>	A2: Falsche Intervention
(32)	NCT02514824	MLN0128 in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514824</a>	A2: Falsche Intervention
(33)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(34)	NCT02643303	A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303</a>	A2: Falsche Intervention
(35)	NCT02819843	A Study of T-VEC (Talimogene Laherparepvec) With or Without Radiotherapy for Melanoma, Merkel Cell Carcinoma, or Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819843</a>	A2: Falsche Intervention
(36)	NCT02831179	Veliparib, Capecitabine, and Temozolomide in Patients With Advanced, Metastatic, and Recurrent Neuroendocrine Tumor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831179</a>	A2: Falsche Intervention
(37)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(38)	NCT02978625	Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625</a>	A2: Falsche Intervention
(39)	NCT03000257	A Study of ABBV-181 in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000257</a>	A2: Falsche Intervention
(40)	NCT03071406	Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071406</a>	A2: Falsche Intervention
(41)	NCT03071757	A Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABBV-368 as a Single Agent and Combination in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757</a>	A2: Falsche Intervention
(42)	NCT03074513	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513</a>	A2: Falsche Intervention
(43)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(44)	NCT03107663	<sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT in Patients With Selected Solid Malignancies or Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107663</a>	A2: Falsche Intervention
(45)	NCT03126110	Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110</a>	A2: Falsche Intervention
(46)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(47)	NCT03210935	French National Database of Rare Dermatological Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210935</a>	A2: Falsche Intervention
(48)	NCT03212404	Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212404</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(49)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(50)	NCT03241173	A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173</a>	A2: Falsche Intervention
(51)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372</a>	A2: Falsche Intervention
(52)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	A2: Falsche Intervention
(53)	NCT03304639	Pembrolizumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304639</a>	A7: Falscher Publikationstyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(54)	NCT03370861	How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370861</a>	A2: Falsche Intervention
(55)	NCT03435640	A Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and With NKTR-214 Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640</a>	A2: Falsche Intervention
(56)	NCT03458117	T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458117</a>	A2: Falsche Intervention
(57)	NCT03538028	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538028</a>	A2: Falsche Intervention
(58)	NCT03545334	Lymph Node Identification in Skin Malignancy Using ICG Transcutaneously Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545334</a>	A2: Falsche Intervention
(59)	NCT03583528	DOTATOC PET/CT for Imaging NET Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583528">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583528</a>	A2: Falsche Intervention
(60)	NCT03599713	A Study of INCMGA00012 in Metastatic Merkel Cell Carcinoma (POD1UM-201). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599713</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(61)	NCT03628677	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AB154 in Participants With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628677</a>	A2: Falsche Intervention
(62)	NCT03629756	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629756</a>	A2: Falsche Intervention
(63)	NCT03652077	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652077</a>	A2: Falsche Intervention
(64)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785</a>	A2: Falsche Intervention



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(65)	NCT03712605	Pembrolizumab Compared to Standard of Care Observation in Treating Patients With Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605</a>	A1: Falsche Population
(66)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(67)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(68)	NCT03787602	This Study Evaluates KRT-232, a Novel Oral Small Molecule Inhibitor of MDM2, for the Treatment of Patients With (p53WT) Merkel Cell Carcinoma Who Have Failed Anti-PD-1/ PD-L1 Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787602</a>	A2: Falsche Intervention
(69)	NCT03798639	Nivolumab and Radiation Therapy or Ipilimumab as Adjuvant Therapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798639</a>	A2: Falsche Intervention
(70)	NCT03816332	Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332</a>	A1: Falsche Population
(71)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	A2: Falsche Intervention
(72)	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. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(73)	NCT03901573	High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-17. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901573</a>	A2: Falsche Intervention
(74)	NCT03935893	Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935893</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(75)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647</a>	A2: Falsche Intervention
(76)	NCT04106167	Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106167</a>	A2: Falsche Intervention
(77)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320</a>	A2: Falsche Intervention
(78)	NCT04160065	Immunotherapy With IFx-Hu2.0 Vaccine for Advanced MCC or cSCC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04160065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04160065</a>	A2: Falsche Intervention
<b>EU-CTR</b>			
(79)	2005-000402-32	An open-label study using the MedPulser Elektroporation System to treat cutaneous & subcutaneous foci of cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000402-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000402-32</a>	A2: Falsche Intervention
(80)	2010-023827-34	PHASE III CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE ADDED ROLE OF <sup>68</sup> Ga-DOTANOC PET-CT IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023827-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023827-34</a>	A2: Falsche Intervention
(81)	2011-003226-27	A Phase II Study of Pazopanib in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003226-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003226-27</a>	A2: Falsche Intervention
(82)	2012-004018-33	A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004018-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004018-33</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(83)	2013-000043-78	Prospective randomized trial of an adjuvant therapy of completely resected Merkel Cell Carcinoma (MCC) with immune checkpoint blocking antibodies (Nivolumab, Opdivo®; Ipilimumab, Yervoy®) versus ob.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78</a>	A1: Falsche Population
(84)	2013-000267-84	An open label, multicenter pasireotide roll over protocol for patients who have completed a previous Novartis sponsored pasireotide study and are judged by the investigator to benefit from continue.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000267-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000267-84</a>	A2: Falsche Intervention
(85)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. 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>	A2: Falsche Intervention
(86)	2014-001273-13	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001273-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001273-13</a>	A2: Falsche Intervention
(87)	2014-004735-39	Phase II Study of cisplatin and everolimus in patients with metastatic or unresectable neuroendocrine carcinomas (NEC) of extrapulmonary origin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004735-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004735-39</a>	A2: Falsche Intervention
(88)	2015-000230-29	Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(89)	2016-000461-23	An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23</a>	A7: Falscher Publikationstyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(90)	2016-004548-12	An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of RP1 as a Single Agent and in Combination with PD1 Blockade in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12</a>	A2: Falsche Intervention
(91)	2016-004989-25	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25</a>	A2: Falsche Intervention
(92)	2018-001627-39	A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001627-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001627-39</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(93)	2018-002601-57	A Phase 3 Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy in Participants With Advanced Merkel Cell Carcinoma (KEYNOTE-913). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57</a>	A7: Falscher Publikationstyp
<b>ICTRP</b>			
(94)	ACTRN12615000190505	A pilot study: Risk adapted hypofractionated radiotherapy in Merkel Cell Carcinoma of the elderly and/or the fragile patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000190505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000190505</a>	A2: Falsche Intervention
(95)	ACTRN12617001641381	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AB122 in Subjects with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001641381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001641381</a>	A2: Falsche Intervention
(96)	ACTRN12618000528257	Biopsy ME study - Node biopsy for patients with early stage Merkel Cell Carcinoma., ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000528257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000528257</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(97)	DRKS00005898	Phase II Study of the Tumor-targeting Human F16IL2 Monoclonal Antibody-cytokine Fusion Protein in Combination With Paclitaxel in Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005898</a>	A2: Falsche Intervention
(98)	EUCTR2005-000402-32-GB	An open-label study using the MedPulser Elektroporation System to treat cutaneous & subcutaneous foci of cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000402-32-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000402-32-GB</a>	A2: Falsche Intervention
(99)	EUCTR2011-003226-27-GB	A Phase II Study of Pazopanib in Metastatic Merkel Cell Carcinoma (called UKMCC-01). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003226-27-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003226-27-GB</a>	A2: Falsche Intervention
(100)	EUCTR2012-004018-33-DE	A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004018-33-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004018-33-DE</a>	A1: Falsche Population
(101)	EUCTR2013-000043-78-DE	Comparison of therapy of Merkel Cell Carcinoma (MCC) with Ipilimumab (Yervoy®) or Nivolumab (Opdivo®) versus observation only. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000043-78-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000043-78-DE</a>	A1: Falsche Population
(102)	EUCTR2018-002601-57-ES	Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-ES</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(103)	EUCTR2018-002601-57-SE	Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002601-57-SE</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(104)	ISRCTN16290169	Rational treatment selection for Merkel Cell Carcinoma (MCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16290169">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16290169</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(105)	JPRN-UMIN000008137	The detection of the polyoma virus in Merkel cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008137</a>	A2: Falsche Intervention
(106)	JPRN-UMIN000023578	Long-term maintenance of anti-tumor immune responses by vaccination with tri-WT1 peptide cancer vaccine WT1 Trio. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023578">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023578</a>	A2: Falsche Intervention
(107)	JPRN-UMIN000023579	WT1 Trio Peptide-vaccine for Rare Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023579">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023579</a>	A2: Falsche Intervention
(108)	JPRN-UMIN000024410	Epidemiological study on incidence, stage at diagnosis, treatment and prognosis of Merkel cell carcinoma in Japan. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024410">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024410</a>	A2: Falsche Intervention
(109)	NCT00002947	Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002947</a>	A2: Falsche Intervention
(110)	NCT00003514	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Neuroendocrine Tumor That Is Metastatic or Unlikely to Respond to Surgery or Radiation Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003514">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003514</a>	A2: Falsche Intervention
(111)	NCT00003549	S9716: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003549">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003549</a>	A2: Falsche Intervention
(112)	NCT00004922	Irinotecan in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004922</a>	A2: Falsche Intervention
(113)	NCT00068783	S0331: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068783</a>	A2: Falsche Intervention
(114)	NCT00079131	Oblimersen in Treating Patients With Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079131</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(115)	NCT00346385	BB-10901 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346385">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346385</a>	A2: Falsche Intervention
(116)	NCT00436735	Nelfinavir in Treating Patients With Metastatic, Refractory, or Recurrent Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436735">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436735</a>	A2: Falsche Intervention
(117)	NCT00540566	Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540566">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540566</a>	A2: Falsche Intervention
(118)	NCT00655655	Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655655</a>	A2: Falsche Intervention
(119)	NCT00765193	The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193</a>	A2: Falsche Intervention
(120)	NCT01013779	Merkel Positron Emission Tomography (PET) Protocol. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013779</a>	A2: Falsche Intervention
(121)	NCT01155258	Temsirolimus and Vinorelbine Ditartrate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155258</a>	A2: Falsche Intervention
(122)	NCT01204476	Cixutumumab, Everolimus, and Octreotide Acetate in Treating Patients With Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204476</a>	A2: Falsche Intervention
(123)	NCT01440816	IL-12 Gene and in Vivo Electroporation-Mediated Plasmid DNA Vaccine Therapy in Patients With Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440816</a>	A2: Falsche Intervention
(124)	NCT01526486	Videoscopic Versus Open Inguinal Lymphadenectomy for Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526486">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526486</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(125)	NCT01652547	A Phase I, Exploratory, Intra-patient Dose Escalation Study to Investigate the Preliminary Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Pasireotide (SOM230) s.c. Followed by Pasireotide LAR in Patients With Metastatic melanoma or Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652547</a>	A2: Falsche Intervention
(126)	NCT01758458	Viral Oncoprotein Targeted Autologous T Cell Therapy for Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01758458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01758458</a>	A2: Falsche Intervention
(127)	NCT01794793	Study to Allow Access to Pasireotide for Patients Benefiting From Pasireotide Treatment in Novartis-sponsored Studies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794793">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794793</a>	A2: Falsche Intervention
(128)	NCT01913691	Study of the Drug Ipilimumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913691</a>	A2: Falsche Intervention
(129)	NCT02035657	A Proof-of-Concept Trial of GLA-SE in Patients With Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035657">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035657</a>	A2: Falsche Intervention
(130)	NCT02036476	Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476</a>	A2: Falsche Intervention
(131)	NCT02038738	68Ga-DOTATATE PET Scan Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02038738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02038738</a>	A2: Falsche Intervention
(132)	NCT02054884	F16IL2 Plus Paclitaxel in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054884">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054884</a>	A2: Falsche Intervention
(133)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647</a>	A2: Falsche Intervention



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(134)	NCT02196961	Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies vs Observation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196961">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196961</a>	A1: Falsche Population
(135)	NCT02267603	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267603</a>	A1: Falsche Population
(136)	NCT02351128	Treatment of Unresectable and/or Metastatic Merkel Cell Carcinoma by Somatostatine Analogues. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351128">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351128</a>	A2: Falsche Intervention
(137)	NCT02465957	QUILT-3.009: Patients With Stage III (IIIB) or Stage (IV) Merkel Cell Carcinoma (MCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465957</a>	A2: Falsche Intervention
(138)	NCT02471352	Studies of Dermatologic Diseases Biospecimen Acquisition Protocol. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471352</a>	A2: Falsche Intervention
(139)	NCT02479698	Cytotoxic T Lymphocytes in Treating Patients With Malignancies With BK and/or JC Virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02479698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02479698</a>	A2: Falsche Intervention
(140)	NCT02514824	MLN0128 in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514824">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514824</a>	A2: Falsche Intervention
(141)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A2: Falsche Intervention
(142)	NCT02643303	A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643303</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(143)	NCT02819843	A Study of T-VEC (Talimogene Laherparepvec) With or Without Radiotherapy for Melanoma, Merkel Cell Carcinoma, or Other Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819843">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819843</a>	A2: Falsche Intervention
(144)	NCT02831179	Veliparib, Capecitabine, and Temozolomide in Patients With Advanced, Metastatic, and Recurrent Neuroendocrine Tumor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831179</a>	A2: Falsche Intervention
(145)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(146)	NCT02978625	Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625</a>	A2: Falsche Intervention
(147)	NCT03071406	Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071406</a>	A2: Falsche Intervention
(148)	NCT03074513	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074513">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074513</a>	A2: Falsche Intervention
(149)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A2: Falsche Intervention
(150)	NCT03107663	$^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT in Patients With Selected Solid Malignancies or Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107663">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107663</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(151)	NCT03126110	Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110</a>	A2: Falsche Intervention
(152)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A2: Falsche Intervention
(153)	NCT03210935	French National Database of Rare Dermatological Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210935</a>	A2: Falsche Intervention
(154)	NCT03212404	Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212404</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(155)	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: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A2: Falsche Intervention
(156)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372</a>	A2: Falsche Intervention
(157)	NCT03304639	Pembrolizumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03304639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03304639</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(158)	NCT03370861	How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370861</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(159)	NCT03435640	A Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and With NKTR-214 Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640</a>	A2: Falsche Intervention
(160)	NCT03458117	T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458117">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458117</a>	A2: Falsche Intervention
(161)	NCT03538028	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538028">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538028</a>	A2: Falsche Intervention
(162)	NCT03545334	Lymph Node Identification in Skin Malignancy Using ICG Transcutaneously Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03545334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03545334</a>	A2: Falsche Intervention
(163)	NCT03583528	DOTATOC PET/CT for Imaging NET Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583528">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583528</a>	A2: Falsche Intervention
(164)	NCT03628677	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AB154 in Participants With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628677">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628677</a>	A2: Falsche Intervention
(165)	NCT03629756	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629756</a>	A2: Falsche Intervention
(166)	NCT03652077	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652077">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652077</a>	A2: Falsche Intervention
(167)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(168)	NCT03712605	Pembrolizumab Compared to Standard of Care Observation in Treating Patients With Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712605">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712605</a>	A1: Falsche Population
(169)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A2: Falsche Intervention
(170)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783078</a>	A7: Falscher Publikationstyp
(171)	NCT03787602	This Study Evaluates KRT-232, a Novel Oral Small Molecule Inhibitor of MDM2, for the Treatment of Patients With (p53WT) Merkel Cell Carcinoma Who Have Failed Anti-PD-1/ PD-L1 Immunotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787602">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787602</a>	A2: Falsche Intervention
(172)	NCT03798639	Nivolumab and Radiation Therapy or Ipilimumab as Adjuvant Therapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798639</a>	A2: Falsche Intervention
(173)	NCT03816332	Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816332">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816332</a>	A1: Falsche Population
(174)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	A2: Falsche Intervention
(175)	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: 14.01.2020]. 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

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
(176)	NCT03901573	High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-17. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901573">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901573</a>	A2: Falsche Intervention
(177)	NCT03935893	Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935893</a>	A2: Falsche Intervention
(178)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988647</a>	A2: Falsche Intervention
(179)	NCT04106167	Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106167">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106167</a>	A2: Falsche Intervention
(180)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116320</a>	A2: Falsche Intervention
(181)	NCT04160065	Immunotherapy With IFx-Hu2.0 Vaccine for Advanced MCC or cSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160065</a>	A2: Falsche Intervention

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 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 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Merkel 200

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>1</b>	Titel	A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma.
	Zusammenfassung	Einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.  Der Studiensponsor für alle Länder außer den USA ist Merck KGaA, der Studiensponsor in den USA ist EMD Serono, Inc.
<b>Einleitung</b>		
<b>2</b>	Hintergrund	Das Merkelzellkarzinom ist ein aggressiver neuroendokriner Hautkrebs, der im lokalen Stadium vor allem mit lokaler Exzision gefolgt von einer Strahlentherapie behandelt wird. Etwa ein Drittel aller Patienten erleiden ein Rezidiv und/oder Metastasenbildung. Für Patienten mit einer nicht resezierbaren, wiederkehrenden, fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gibt es derzeit keine zugelassene Behandlung. Es handelt sich dabei um ein seltenes Leiden.  Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die Studie teilt sich in zwei Abschnitte: In Studienteil A wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Chemotherapielinie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten. In Studienteil B wurden Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die noch nicht mit einer systemischen Chemotherapie vorbehandelt wurden, eingeschlossen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung;</li> <li>• Männer oder Frauen <math>\geq 18</math> Jahre;</li> <li>• Histologisch bestätigtes metastasiertes Merkelzellkarzinom:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestätigung der Diagnose durch immunhistochemischen Nachweis von CK20 (oder einer anderen geeigneten Cytokeratin-Expression, wie z. B. Pancytokeratin, AE1/AE3 oder Cam5.2) in der Tumorzelle;</li> <li>- Metastasierte Erkrankung; Patienten mit ausschließlich wiederkehrender oder nicht resezierbarer Erkrankung waren nicht erlaubt; für Studienteil B musste der M1 Status zum Studieneinschluss bestätigt werden;</li> <li>- Für Studienteil A: Vorbehandlung mit mindestens einer Erstlinienchemotherapie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms mit Progression nach der letzten Behandlung. Die Patienten mussten mindestens eine der folgenden Chemotherapieregime erhalten haben: Cyclophosphamid, Topotecan, Doxorubicin, Epirubicin, Vincristin, Carboplatin, Cisplatin, oder Etoposid in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin;</li> <li>- Für Studienteil B: Keine vorherige systemische Behandlung für das metastasierte Merkelzellkarzinom. Vorangegangene Chemotherapie im adjuvanten Setting (keine klinisch bestätigte Erkrankung, keine metastasierende Erkrankung) war erlaubt, wenn das Ende der Behandlung mindestens sechs Monate vor Studienbeginn zurückliegt.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Studienteil A: Kürzlich vorgenommene Biopsie (aktuell oder innerhalb von vier Wochen vor Studieneinschluss); Archivmaterial wurde akzeptiert, wenn keine neue Biopsie gemacht werden konnte; Für Studienteil B: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Priorität: Eine kürzlich gewonnene, Formalin-fixierter, Paraffin-eingebetteter Block mit Tumorgewebe (idealerweise nicht älter als sechs Monate). Wenn kein Tumorgewebe vorhanden war, wurde eine frische Biopsie benötigt;</li> <li>- Priorität: Wenn kein vollständiger Paraffin-eingebetteter Gewebekblock vorlag, mussten frische Blockschnitte vorhanden sein, die innerhalb einer Woche geschnitten wurden. Idealerweise waren 25 Schnitte vorhanden. Falls dies nicht möglich war, musste ein Minimum an 10 Schnitten in Absprache mit dem Medical Monitor zur Verfügung gestellt werden.</li> </ul> </li> <li>• ECOG-PS von 0 oder 1 bei Studieneinschluss;</li> <li>• Geschätzte Lebenserwartung &gt;12 Wochen;</li> <li>• Messbare Erkrankung mit mindestens einer unidimensional messbaren Läsion gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 (einschließlich Hautläsionen);</li> <li>• Adäquate hämatologische Funktion definiert als Anzahl weißer Blutkörperchen <math>\geq 3 \times 10^9/l</math> mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>- Lymphozytenzahl <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>- Blutplättchenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>;</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dl (Transfusion war erlaubt);</li> <li>• Adäquate hepatische Funktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamt Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x OGN;</li> <li>- Aspartat-Aminotransferase <math>\leq 2,5</math> x OGN;</li> <li>- Alanin-Aminotransferase <math>\leq 2,5</math> x OGN;</li> </ul> </li> <li>• Adäquate renale Funktion definiert als geschätzte Kreatinin-Clearance <math>&gt;30</math> ml/min (gemäß Cockcroft-Gault-Formel oder 24-Stunden-Sammelurin oder gemäß lokaler institutioneller Standardmethode);</li> <li>• Hocheffektive Kontrazeption für Männer und Frauen, falls die Möglichkeit einer Empfängnis besteht;</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage;</li> <li>• Gleichzeitige Behandlung mit einem nicht erlaubten Arzneimittel;</li> <li>• Vorbehandlung mit einem Antikörper/Arzneimittel, abzielend auf koregulatorische Proteine der T-Zell-Aktivität (z. B. anti-PD-1, anti-PD-L1 oder CTLA-4-Antikörper);</li> <li>• Gleichzeitige antitumorale Behandlung (z. B. zytoreduktive Therapie, Strahlentherapie [Ausnahme palliative Knochenbestrahlung oder oberflächliche Nicht-Zielläsionen], Immuntherapie oder Zytokintherapie außer Erythropoietin). Strahlentherapie für oberflächliche Läsionen war nicht erlaubt, falls die Läsionen als Zielläsionen in der Auswertung der Wirksamkeit berücksichtigt wurden oder die Auswertung der Wirksamkeit beeinflussen hätte können;</li> <li>• Jegliche große Operation (ausgenommen diagnostische Biopsie) innerhalb der letzten vier Wochen und/oder auch länger zurückliegend, falls der Patient sich noch nicht vollständig von einer vergangenen Operation erholt hatte;</li> <li>• Gleichzeitige systemische Therapie mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva oder Einnahme einer anderen Prüfmedikation innerhalb von 28 Tagen vor Start der Studienbehandlung; eine kurze systemische Therapie (z. B.: gegen allergische Reaktionen oder die Behandlung von immunvermittelten Unerwünschten Ereignissen) war erlaubt; Patienten, die eine Hormonersatztherapie mit Kortikosteroiden zur Behandlung eine Nebenniereninsuffizienz benötigen, waren erlaubt, insofern die Steroide nur als Hormonersatz und in einer Dosierung von <math>\leq 10</math> mg verabreicht wurden (oder Prednisolon in äquivalenter Dosierung);</li> <li>• Patienten mit aktiven Metastasen des ZNS oder mit einer Vorgeschichte einer behandelten Metastase des ZNS (Operation oder Strahlentherapie) wurden ausgeschlossen. Ausnahmen: Vollständige Erholung von der Behandlung, keine Progression in den letzten zwei Monaten und kein Bedarf an einer weiteren Steroidtherapie;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Studienteil A: Vorgegangene maligne Erkrankung (außer Merkelzellkarzinom) in den letzten fünf Jahren; Ausnahmen: Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder in situ Zervixkarzinom;</li> <li>• Vorgegangene Organtransplantation, einschließlich allogene Stammzelltransplantation;</li> <li>• Für Studienteil A: Bekannte Vorgeschichte eines positiven HIV-Tests oder AIDS oder positiver Test auf Hepatitis B oder Hepatitis C, welcher eine akute oder chronische Infektion anzeigt; Für Studienteil B: Bekannte Vorgeschichte eines positiven HIV-Tests oder AIDS oder Hepatitis B-/ Hepatitis C- Infektion zum Zeitpunkt des Screenings;</li> <li>• Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung oder aktive Autoimmunerkrankung (Ausnahme: Vitiligo) oder eine Immunschwäche, die eine Behandlung mit Immunsuppressiva erfordert;</li> <li>• Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, Version 4.0), Vorgeschichte einer Anaphylaxie oder unkontrolliertes Asthma (d. h. mindestens drei Merkmale eines teilweise kontrollierten Asthma);</li> <li>• Bestehende Toxizität in Verbindung mit einer Vorbehandlung vom CTCAE-Grad <math>&gt;1</math> (Version 4.0); eine sensorische Neuropathie vom Grad <math>\leq 2</math> war erlaubt;</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen;</li> <li>• Bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch;</li> <li>• Klinisch signifikante (d. h. aktive) kardiovaskuläre Erkrankung: Schlaganfall (<math>&lt;6</math> Monate vor Einschluss), Myokardinfarkt (<math>&lt;6</math> Monate vor Einschluss), instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse <math>\geq II</math>) oder schwerwiegende kardiale Arrhythmie, die eine Behandlung erfordert;</li> <li>• Alle anderen medizinisch signifikanten Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen), die nach Meinung des Prüfarztes die Verträglichkeit der Prüfmedikation beeinträchtigen könnten;</li> <li>• Psychiatrischer Zustand, der das Verständnis der Patienteneinwilligung verhindert oder unmöglich macht;</li> <li>• Eingeschränkte oder nicht gegebene Rechtsfähigkeit;</li> <li>• Nicht-onkologische Vakzintherapie zur Verhinderung von Infektionserkrankungen (z. B. saisonale Grippeimpfung, HPV-Impfung) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit der Studientherapie. Impfungen während der Studie waren nicht erlaubt (Ausnahme: Inaktive Vakzine, z. B. inaktivierte saisonale Grippeimpfung).</li> </ul> <p>Die Patienten wurden in 38 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Spanien, Schweiz und USA rekrutiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Gründe für die Beendigung der Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Verschlechterung;</li> <li>• Inakzeptable Toxizität;</li> <li>• Therapeutisches Versagen (Nach radiologischer Feststellung eines Progresses konnte der Patient Avelumab weiter bekommen, solange keine klinische Verschlechterung vorlag und der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient von der Weiterbehandlung mit Avelumab profitiert.);</li> <li>• Auftreten eines klinisch relevanten Ausschlusskriteriums, das die Sicherheit des Patienten beeinflusst (falls die Beendigung aus Sicht des Prüfarztes und/oder Sponsors als nötig erachtet wurde);</li> <li>• Therapeutisches Versagen, das die Verabreichung eines weiteren Arzneimittels erforderte;</li> <li>• Nebenwirkung vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> oder wiederkehrende Nebenwirkung vom CTCAE-Grad 2;</li> <li>• Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt;</li> <li>• Auftreten einer Schwangerschaft;</li> <li>• Verabreichung einer nicht erlaubten Begleittherapie, bei der im Studienprotokoll ein Behandlungsende vorgesehen ist;</li> <li>• Mangelnde Compliance.</li> </ul>
4	Intervention	10 mg/kg Körpergewicht Avelumab i.v. über 60 Minuten (-10 bzw. +20 Minuten) einmal alle zwei Wochen
5	Ziele	Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><b><u>Studienteil A – Patienten mit Vorbehandlung:</u></b></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> BOR (IERC)</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u> ORR (IERC) auf Basis des primären Endpunkts BOR (IERC) berechnet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des Ansprechens (IERC), PFS (IERC), UE, OS, Ansprechratenach sechs und zwölf Monaten</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> BOR (Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (Prüfarzt), PFS (Prüfarzt), irBOR, irPFS gemäß modifizierter irRC (Prüfarzt), Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zur Progression während letzter Vorbehandlung, Tumorschrumpfen der Zielläsionen zu verschiedenen Zeitpunkten, Expression von PD-L1, CD8, MCPyV, Änderungen löslicher Faktoren, z. B. Zytokinprofile, Änderung MCPyV-spezifischer humoraler Reaktionen, HRQoL (EQ-5D, FACT-M, Patienteninterviews)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>Studienteil B – Patienten ohne Vorbehandlung:</u></b></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Dauerhafte Ansprechrate (IERC): Anteil an Patienten mit einem Objektiven Ansprechen mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des Ansprechens (IERC), PFS (IERC), UE, OS, Ansprechrate nach sechs und zwölf Monaten, BOR (IERC)</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> Dauerhafte Ansprechrate (Prüfarzt), BOR (Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (Prüfarzt), PFS (Prüfarzt), irBOR, irPFS gemäß modifizierter irRC (IERC), Tumorschrumpfen der Zielläsionen zu verschiedenen Zeitpunkten, Expression von PD-L1, Änderungen löslicher Faktoren, z. B. Zytokinprofile, MCPyV-Status im Tumorgewebe vor Behandlungsbeginn, HRQoL (EQ-5D, FACT-M, Patienteninterviews)</p>
7	Fallzahlbestimmung	<p><b><u>Studienteil A – Patienten mit Vorbehandlung:</u></b></p> <p>Die Wirksamkeitsanalyse erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Die geplante Fallzahl lag bei 84 Patienten. Diese Berechnung beruhte auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR von 35%;</li> <li>• Alpha=0,025 (1-seitig) für den Test der Nullhypothese H<sub>0</sub>: ORR ≤20%.</li> </ul> <p>Es wurde ein 2-stufiger gruppensequentieller Test für die Wirksamkeit angewendet. Die Nullhypothese konnte demnach abgelehnt werden, falls 20 Patienten in der Interimanalyse (sechs Monate nach dem Einschluss von 56 Patienten) oder 25 Patienten in der primären Analyse (sechs Monate nach Einschluss des letzten der geplanten 84 Patienten) ein CR oder PR nach RECIST-Kriterien Version 1.1 zeigten. Die entsprechenden nominalen p-Werte des exakten Binomialtests lagen bei 0,0045 und 0,0214.</p> <p>Unter den genannten Annahmen konnte eine Power von etwa 87% bei der Interimanalyse und der primären Analyse erreicht werden.</p> <p>Da letztendlich 88 statt 84 Patienten eingeschlossen wurden, wurde das gruppensequentielle Testverfahren wie folgt angepasst:</p> <p>Die Nullhypothese konnte abgelehnt werden, falls 26 Patienten in der primären Analyse (sechs Monate nach Einschluss des letzten der 88 Patienten) ein CR oder PR nach RECIST-Kriterien Version 1.1 zeigten. Der entsprechende nominale p-Wert liegt bei 0,0211.</p> <p><b><u>Studienteil B – Patienten ohne Vorbehandlung:</u></b></p> <p>Der primäre Endpunkt des Studienteils B war die Dauerhafte Ansprechrate (IERC), definiert als der Anteil der Patienten mit einem Objektiven Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten. Die geplante Fallzahl liegt bei 112 Patienten. Dafür wurde eine wahre Dauerhafte Ansprechrate von 45% angenommen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Avelumab.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offen)
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p><b><u>Studienteil A – Patienten mit Vorbehandlung:</u></b></p> <p>Der primäre Endpunkt des Studienteils A der Studie war definiert als das BOR gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt von einem IERC. Die primäre Analyse erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets. Die Teststatistik des exakten Binomialtests wurde mit den im SAP definierten Schwellenwerten verglichen. Die Nullhypothese (ORR <math>\leq</math> 20%) kann bei der Interimanalyse oder der finalen Analyse (falls nicht bei der Interimanalyse abgelehnt) abgelehnt werden, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Wahrscheinlichkeit (Binomialverteilung), dass mindestens 20 von 56 Patienten ansprechen (unter der Annahme einer wahren Ansprechrate von 20%) liegt bei 0,0045;</li> <li>• Im Fall einer ITT-Population von 88 Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit (Binomialverteilung), dass mindestens 26 von 88 Patienten ansprechen (unter der Annahme einer wahren Ansprechrate von 20%) bei 0,0211;</li> <li>• Im Fall von 88 Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese bei der Interimanalyse oder der finalen Analyse abgelehnt wird (unter der Annahme einer wahren Ansprechrate von 20%) bei 0,0211. Das zugehörige KI würde 20% nicht mit einschließen.</li> </ul> <p>Für die ORR werden Clopper-Pearson-KI unter Berücksichtigung des multiplen Testens berechnet.</p> <p>Time-to-Event Endpunkte (wie z. B. OS, PFS, Dauer des Ansprechens) wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet.</p> <p>Die folgenden Analysen sind geplant oder wurde bereits durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Futility-Interimanalyse nach Einschluss von 20 Patienten mit einer Beobachtungsdauer von mindestens drei Monaten (nur die ersten 20 Patienten wurden für die Wirksamkeit analysiert; für die Analyse der Sicherheit wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten, berücksichtigt);</li> <li>• Interimanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit: Sechs Monate nach dem Einschluss von 56 Patienten. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und schloss Patienten mit einem Follow-up von <math>\geq</math> 6 Wochen, <math>\geq</math> 3 Monaten und <math>\geq</math> 6 Monaten;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: Sechs Monate nach Einschluss des letzten Patienten (Datenschnitt 03. März 2016). Die primäre Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population;</li> <li>• Explorative Analyse aller Endpunkte zwölf Monate nach Einschluss des letzten Patienten (Datenschnitt 03. September 2016).</li> </ul> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Screening Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung und wird zur Darstellung des Patientenflusses herangezogen.</p> <p>ITT Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben. Alle Analysen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis dieser Population. Analysen zur HRQoL erfolgten auf Basis der ITT-Population, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren.</p> <p>Safety Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben (entspricht ITT Analysis Set). Alle Analysen zur Sicherheit erfolgten auf Basis dieser Population.</p> <p>PP Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten des ITT Analysis Sets, die zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messbare Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 (IERC-Bewertung);</li> <li>• Distale metastasierte Erkrankung;</li> <li>• Histologisch bestätigtes Merkelzellkarzinom mit immunhistochemisch bestätigtem Nachweis von CK20 (oder einer anderen geeigneten Cytokeratin-Expression, wie z. B. Pancytokeratin, AE1/AE3 oder Cam5.2);</li> <li>• Progression nach Erstlinienbehandlung mit einer Chemotherapie gegen distal metastasiertes Merkelzellkarzinom;</li> <li>• Auswertbare Patienten benötigen mindestens eine Tumorbewertung Post-Baseline (nicht als „nicht auswertbar“).</li> </ul> <p>Auf Basis dieser Population erfolgten zusätzliche Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>Pharmakokinetik Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben und nach Dosisverabreichung eine messbare Avelumab-Konzentration im Blut aufwiesen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auf Basis dieser Population erfolgten Analysen der Pharmakokinetik.</p> <p><u>Fehlende Werte:</u> Die Daten wurden wie beobachtet ausgewertet; fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Bei teilweise fehlenden Datumsangaben wurde wie im SAP beschrieben vorgegangen. Bei vollständigem Fehlen der Datumsangabe wurde kein Ersatzdatum eingetragen.</p> <p><b><u>Studienteil B – Patienten ohne Vorbehandlung:</u></b> Der primäre Endpunkt des Studienteils B war das Dauerhafte Ansprechen (IERC), definiert als Objektives Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten. Die primäre Analyse erfolgte auf Basis des FAS. Für die Dauerhafte Ansprechrare werden zweiseitige Clopper-Pearson-KI berechnet.</p> <p>Time-to-Event Endpunkte (z. B. OS, PFS, Dauer des Ansprechens) wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet.</p> <p>Die folgenden Analysen sind geplant oder wurden bereits durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Interimanalyse: Drei Monate nach Therapiebeginn des 25. Patienten. In der Interimanalyse werden die folgenden Teilmengen des FAS betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten im FAS mit <math>\geq 6</math> Wochen Follow-up</li> <li>○ Patienten im FAS mit <math>\geq 3</math> Monate Follow-up</li> <li>○ Patienten im FAS mit <math>\geq 6</math> Monate Follow-up</li> </ul> </li> <li>• Primäre Analyse: 15 Monate nach Therapiebeginn des letzten Patienten</li> </ul> <p>Weitere Analysen können nach Bedarf durchgeführt werden. Für die beiden geplanten Analysen wird jeweils ein teilweiser Datenbankschluss durchgeführt. Der komplette Datenbankschluss findet fünf Jahre nach Beginn der Therapie des letzten eingeschlossenen Patienten statt oder zum Zeitpunkt des Todes des letzten Patienten, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u> Screening Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung und wird zur Darstellung des Patientenflusses herangezogen.</p> <p>FAS/Safety Analysis Set: Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PP Analysis Set:</p> <p>Diese Population umfasst alle Patienten des FAS, die zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messbare Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 (IERC-Bewertung);</li> <li>• Distale metastasierte Erkrankung;</li> <li>• Histologisch bestätigtes Merkelzellkarzinom mit immunhistochemisch bestätigtem Nachweis von CK20 (oder einer anderen geeigneten Cytokeratin-Expression, wie z. B. Pancytokeratin, AE1/AE3 oder Cam5.2) gemäß Krankheitsgeschichte im eCRF;</li> <li>• Patienten ohne Tumorbewertung &gt;5 Wochen nach letzter Behandlung werden vom PP Analysis Set ausgeschlossen (außer Progression oder Tod innerhalb dieser Zeit; in diesem Fall wird der Patient nicht vom PP Analysis Set ausgeschlossen).</li> </ul> <p>Auf Basis dieser Population erfolgen zusätzliche Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte. Falls das PP Analysis Set mindestens 95% des Safety Analysis Sets enthält, wird auf die Analysen, die auf dem PP Analysis Set basieren, verzichtet.</p> <p><u>Fehlende Werte:</u></p> <p>Die Daten wurden wie beobachtet ausgewertet; fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Bei teilweise fehlenden Datumsangaben wurde wie im SAP beschrieben vorgegangen. Bei vollständigem Fehlen der Datumsangabe wurde kein Ersatzdatum eingetragen.</p>
	<b>Resultate</b>	
<b>12</b>	Patientenfluss	Patientenfluss siehe Flow-Charts (siehe Abbildung 27 und Abbildung 28)
<p>a: nach TREND 2004 (<a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/">http://www.cdc.gov/trendstatement/</a>).</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CD: Cluster of Differentiation; CK20: Cytokeratin 20; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Patientenfragebogen; EQ-5D: EuroQol fünf Dimensionen Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; FAS: Full Analysis Set; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HPV: Human Papillomavirus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; i.v.: intravenös; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; irBOR: Immunvermitteltes Bestes Gesamtansprechen; irPFS: Immunvermitteltes Progressionsfreies Überleben; irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NYHA: New York Heart Association Classification Class; OGN: Obere Grenze des Normalbereichs; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PP: Per Protokoll; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; TREND: Transparent Reporting of Evaluations of Non-Randomized Design; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



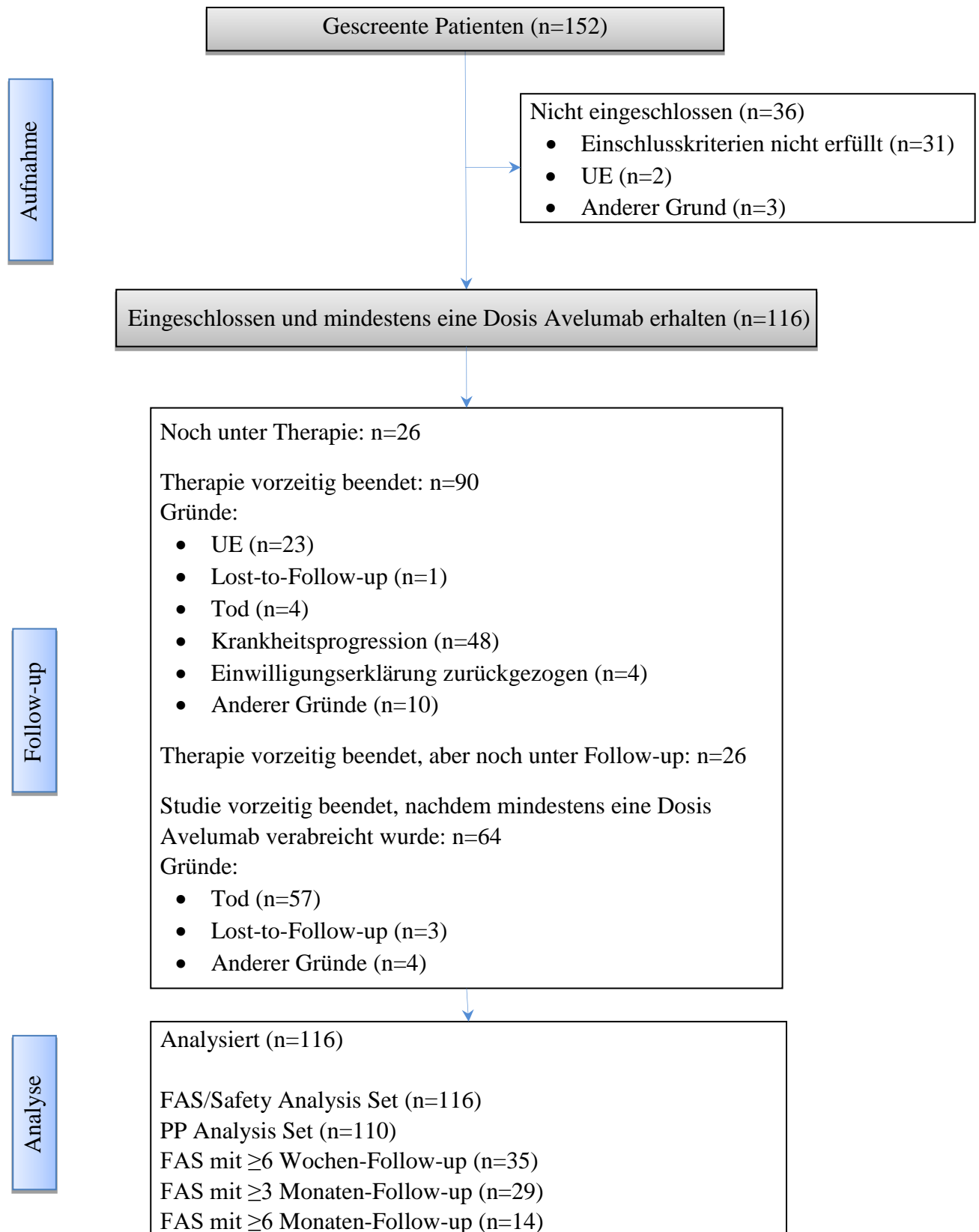


Abbildung 27 (Anhang): Flow-Chart der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B (Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; PP: Per Protokoll UE: Unerwünschtes Ereignis.

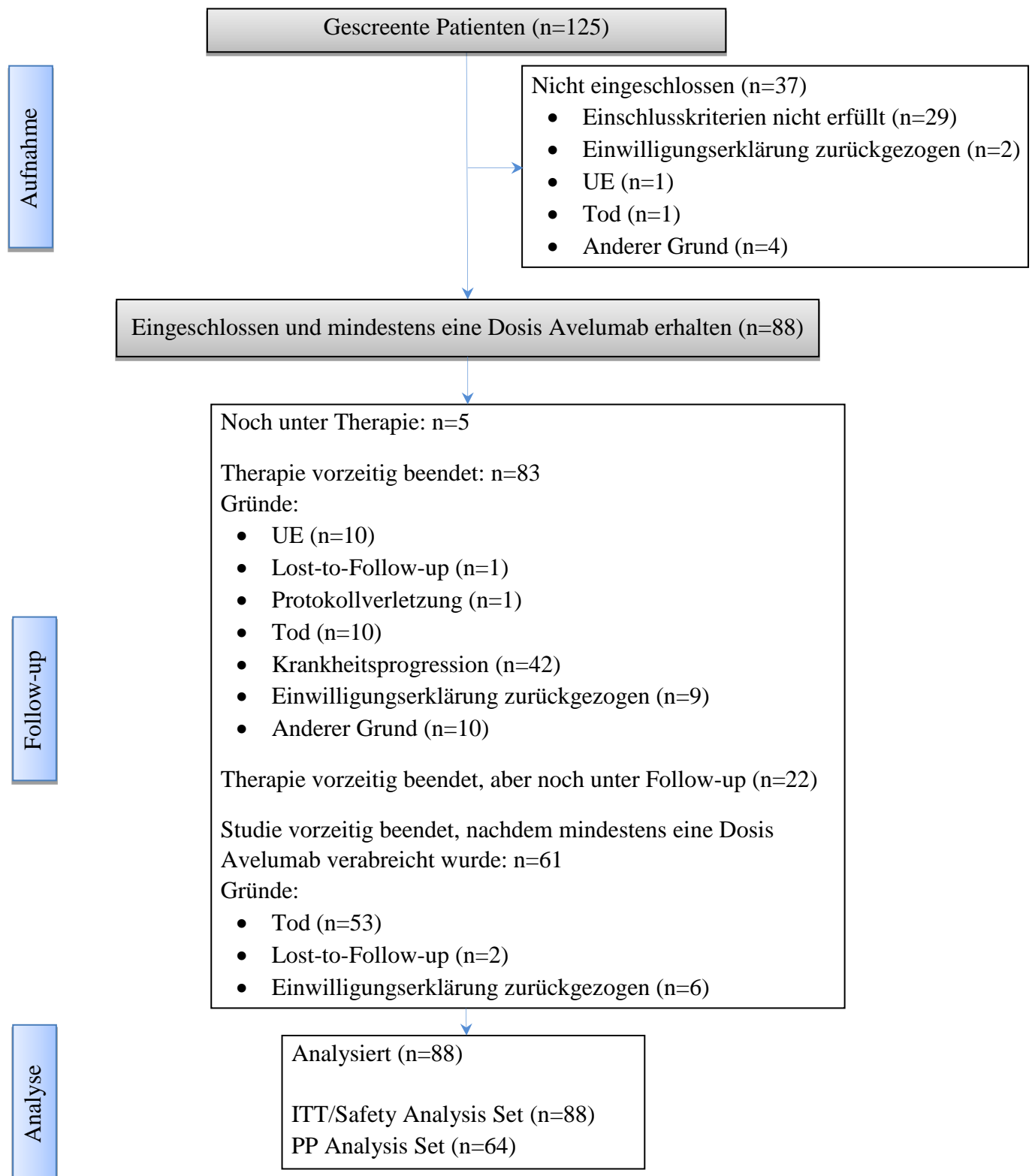


Abbildung 28 (Anhang): Flow-Chart der Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A (Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018)

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat, PP: Per Protokoll; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**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 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

**Studie: JAVELIN Merkel 200**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie JAVELIN Merkel 200	CSR

**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:

Die Studie ist einarmig und daher nicht randomisiert.

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:

Die Studie ist einarmig.

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:

---

Die Studie ist einarmig.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

---

**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:

---

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben gilt allerdings als harter und unverzerrt erhebbarer und auswertbarer Endpunkt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**



ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

**Endpunkt: FACT-M**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

**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       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       hochBegründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht verblindet.

---

**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       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:

---

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts vorgenommen.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.



- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### Anhang 4-G: Definition der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Merkel 200

Tabelle 4-129 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Merkel 200

UE von besonderem Interesse	Definition nach MedDRA-Begriffen <sup>a</sup>
Immunvermittelte UE <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Immunvermittelte Kolitis:</u> PT Akute hämorrhagische ulzerative Kolitis, PT Allergische Kolitis, PT Autoimmune Kolitis, PT Erosive Kolitis, PT Kolitis ischämisch, PT Mikroskopische Kolitis, PT Psychogene Kolitis, PT Colitis ulcerosa, PT Morbus Crohn, PT Diarrhoe, PT Diarrhoe hämorrhagisch, PT Diarrhoe Neugeborenes, PT Enterokolitis, PT Hämorrhagische Enterokolitis, PT Eosinophile Kolitis, PT Entzündliche Darmerkrankung, PT Nekrotisierende Kolitis, PT Neutropene Kolitis, PT Pseudopolyposis, PT Enteritis, PT Segmentale divertikuläre Kolitis</li> <li>• <u>Immunvermittelte Endokrinopathien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nebennierenstörungen: PT Addisonsche Krankheit, PT Nebennieren-Androgenmangel, PT Nebennierenatrophie, PT Nebenniereninsuffizienz, PT Nebennierensuppression, PT Nebennierenrindeninsuffizienz akut, PT Cortisolmangel, PT Glucocorticoid-Mangel, PT Aldosteronmangel, PT Mineralocorticoid-Mangel, PT Primäre Nebenniereninsuffizienz, PT Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär, PT Steroidentzugssyndrom, PT Cortisolmangel</li> <li>○ Hypogonadismus: PT Hypogonadismus, PT Hypogonadismus der Frau, PT Hypogonadismus des Mannes, PT Late-Onset-Hypogonadismus-Syndrom, PT Primärer Hypogonadismus, PT Sekundärer Hypogonadismus</li> <li>○ Hypophysäre Dysfunktionen: PT Hypophysitis, PT Hypopituitarismus</li> <li>○ Schilddrüsenstörungen: PT Autoimmune Hypothyreose, PT Immunthyreoiditis, PT Basedow-Krankheit, PT Thyreotropin im Blut erniedrigt, PT Thyreotropin im Blut erhöht, PT Hyperthyreose, PT Hypothyreote Struma, PT Hypothyreose, PT Marine-Lenhart-Syndrom, PT Myxödem, PT Primäre Hyperthyreose, PT Primäre Hypothyreose, PT Sekundäre Hyperthyreose, PT Sekundäre Hypothyreose, PT Stumme Thyreoiditis, PT Tertiäre Hypothyreose, PT Schilddrüsenatrophie, PT Schilddrüsenendmopathie, PT Schilddrüsenfunktionstest anormal, PT Thyreoiditis, PT Thyreoiditis akut, PT Thyreoiditis chronisch, PT Thyreoiditis fibrös chronisch, PT Thyreoiditis subakut, PT Thyreotoxische Krise, PT Periodische Paralyse bei Hyperthyreose, PT Thyroxin erhöht, PT Toxische Struma, PT Toxische noduläre Struma, PT Vorübergehende Hypothyroxinämie bei Frühgeburt,</li> <li>○ Diabetes mellitus Typ 1: PT Diabetes mellitus, PT Diabetische Ketoazidose, PT Latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen, PT Diabetes mellitus Typ 1, PT Hyperglykämie</li> </ul> </li> <li>• <u>Immunvermittelte Hepatitis:</u> PT Akutes Leberversagen, PT Alaninaminotransferase erhöht,</li> </ul>

UE von besonderem Interesse	Definition nach MedDRA-Begriffen <sup>a</sup>
	<p>PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Autoimmune Hepatitis, PT Leberenzym erhöht, PT Leberversagen, PT Leberfunktion anomal, PT Hepatitis, PT Akute Hepatitis, PT Hepatozelluläre Schädigung, PT Lebertoxizität, PT Hypertransamienasämie, PT Lebererkrankung, PT Leberfunktionstest anomal, PT Leberfunktionstest erhöht, PT Leberverletzung, PT Transaminasen erhöht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung:</u> PT Akute Nierenschädigung, PT Autoimmune Nephritis, PT Lupusnephritis, PT Nephritis, PT Nephritis hämorrhagisch, PT Perinephritis, PT Nierenversagen, PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, PT Tubulo-interstitielle Nephritis, PT Tubulo-interstitielle Nephritis mit Uveitis Syndrom,</li> <li>• <u>Immunvermittelte Pneumonitis:</u> PT Akute interstitielle Pneumonitis, PT Interstitielle Lungenerkrankung, PT Pneumonitis</li> <li>• <u>Immunvermittelter Ausschlag:</u> PT Akut generalisierendes pustulöses Exanthem, PT Kutane Vaskulitis, PT Dermatitis bulloes, PT Dermatitis exfoliativa, PT Dermatitis exfoliativa generalisiert, PT Medikamentenausschlag, PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, PT Epidermalnekrose, PT Erythem, PT Erythema multifforme, PT Exfoliativer Hautausschlag, PT Okulokutanes Syndrom, PT Pemphigoid, PT Pruritus, PT Allergischer Pruritus, PT Pruritus generalisiert, PT Ausschlag, PT Erythematöser Hautausschlag, PT Ausschlag generalisiert, PT Makulöser Ausschlag, PT Ausschlag makulo-papuloes, PT Ausschlag papuloes, PT Ausschlag mit Juckreiz, PT Hautnekrose, PT Hautreaktion, PT Hauttoxizität, PT Stevens-Johnson-Syndrom, PT Epidermolysis acuta toxica, PT Toxischer Hautausschlag</li> <li>• <u>Andere immunvermittelte Graft versus Host Syndrome:</u> PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung, PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, PT Graft versus Host Syndrom, PT Graft-versus-Host-Reaktion des Auges, PT Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, PT Graft-versus-Host-Reaktion der Leber, PT Graft-versus-Host-Reaktion der Lunge, PT kutane Graft-versus-Host-Reaktion,</li> <li>• <u>Andere immunvermittelte Myastheniesyndrome:</u> PT Myastheniesyndrom</li> <li>• <u>Andere immunvermittelte UE:</u> PT Autoimmunmyokarditis, PT Autoimmune Uveitis, PT Autoimmunerkrankung, PT Autoimmunpankreatitis, PT Entmarkung, PT Enzephalitis, PT Enzephalopathie, PT Guillain-Barré-Syndrom, PT Hämolytische Anämie, PT Histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis, PT Immunthrombozytopenische Purpura, PT Myasthenia gravis, PT Myokarditis, PT Pankreatitis, PT Pankreatitis akut, PT Psoriasis, PT Rheumatoide Arthritis, PT Sarkoidose, PT Sjörgen Syndrom, PT Systemic Inflammatory</li> </ul>

UE von besonderem Interesse	Definition nach MedDRA-Begriffen <sup>a</sup>
	<p>Response Syndrome, PT Systemischer Lupus Erythematodes, PT Uveitis, PT Vitiligo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Andere immunvermittelte Myositis</u>: PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, PT Myositis, PT Polymyositis, PT Rhabdomyolyse</li> <li>• <u>Andere immunvermittelte Uveitis</u>: PT Iritis</li> <li>• <u>Andere immunvermittelte Vaskulitis</u>: PT Vaskulitischer Ulkus, PT Vaskulitis</li> </ul>
Infusionsbedingte Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Reaktionen</u><sup>c</sup>: PT Anaphylaktische Reaktion, PT Arzneimittelüberempfindlichkeit, PT Überempfindlichkeit, PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, PT Allergie vom Soforttyp I</li> <li>• <u>Symptome</u><sup>d</sup>: PT Abdominalschmerz, PT Rückenschmerzen, PT Schüttelfrost, PT Dyspnoe, PT Hitzegefühl, PT Hypotonie, PT Fieber, PT Urtikaria, PT Giemen</li> </ul>
<p>a: Die zu berücksichtigenden PT unterliegen regelmäßigen Prüfungen und Aktualisierungen im Studienverlauf. Die letzte Aktualisierung fand zum Datenschnitt vom 14. September 2018. Die Angaben in der Tabelle entsprechend dem aktuellen Stand.</p> <p>b: Aufgelistete PT kommen als Immunvermitteltes UE in Betracht, wenn sie nach der ersten Infusion und bis 90 Tage nach der letzten Infusion auftreten und nicht innerhalb von sieben Tagen nach Auftreten wieder verschwunden sind.</p> <p>c: Aufgelistete PT werden als Infusionsbedingte Reaktion gewertet, wenn sie am Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) oder am Folgetage auftreten.</p> <p>d: Aufgelistete PT werden als Infusionsbedingte Reaktion gewertet, wenn sie am Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) auftreten und innerhalb von zwei Tagen nach Auftreten wieder verschwunden sind.</p> <p>Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

## Anhang 4-H: Ergänzende Analysen für Patienten ohne Vorbehandlung zum Datenschnitt 14. September 2018

### Anhang 4-H1: Gesamtüberleben

Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=116</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	
Verstorbene Patienten, n (%)	48 (41,4)
Überlebensraten [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	87 [79; 92]
6 Monaten	75 [66; 82]
12 Monaten	59 [49; 68]
18 Monaten	54 [43; 64]
24 Monaten	51 [39; 62]
Medianes OS [95%-KI] <sup>a</sup> in Monaten	NE [11,5; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.	

**Anhang 4-H2: Progressionsfreies Überleben**

Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=116</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Patienten mit Progression oder Tod, n (%)	81 (69,8)
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	51 [42; 60]
6 Monaten	41 [32; 50]
12 Monaten	29 [21; 38]
18 Monaten	18 [9; 30]
24 Monaten	nb
Medianes PFS [95%-KI] <sup>b</sup> in Monaten	4,1 [1,4; 6,1]
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Patienten mit Progression oder Tod, n (%)	77 (66,4)
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] <sup>a</sup> in % nach	
3 Monaten	54 [45; 63]
6 Monaten	41 [32; 50]
12 Monaten	32 [23; 41]
18 Monaten	26 [16; 37]
24 Monaten	nb
Medianes PFS [95%-KI] <sup>b</sup> in Monaten	4,1 [2,6; 6,9]
<p>a: Progressionsfreie Überlebensraten basieren auf Kaplan-Meier-Schätzern, zugehörige 95%-KI mittels Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; nb: Nicht berechenbar; PFS: Progressionsfreies Überleben.</p>	

**Anhang 4-H3: Tumoransprechen**

Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen, Objektive Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=116</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
CR, n (%)	16 (13,8)
PR, n (%)	30 (25,9)
SD, n (%)	12 (10,3)
PD, n (%)	48 (41,4)
Nicht-CR/nicht-PD, n (%)	1 (0,9)
NA, n (%)	9 (7,8)
<b>Objektive Ansprechrates</b>	
n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>	46 (39,7) [30,7; 49,2]
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
CR, n (%)	15 (12,9)
PR, n (%)	33 (28,4)
SD, n (%)	20 (17,2)
PD, n (%)	40 (34,5)
Nicht-CR/nicht-PD, n (%)	0
NA, n (%)	8 (6,9)
<b>Objektive Ansprechrates</b>	
n (%) [95%-KI] <sup>a</sup>	48 (41,4) [32,3; 50,9]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.	



Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=46/48<sup>a</sup></b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>	
Mittel (Std)	7,6 (4,98)
Median	6,1
Min; Max	5,0; 36,0
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)</b>	
Mittel (Std)	7,0 (2,61)
Median	6,0
Min; Max	5,0; 17,0
<p>a: Für die Analyse werden jeweils nur die Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die laut IERC-Bewertung (N=46) bzw. Prüfarzt-Bewertung (N=48) im Verlauf der Studie ein CR oder PR zeigten.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PR: Teilweises Ansprechen; Std: Standardabweichung.</p>	

Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=46/48<sup>a</sup></b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (39,1)
Rate der Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>b</sup> in % nach	
3 Monaten	89 [75; 95]
6 Monaten	78 [62; 87]
9 Monaten	70 [53; 81]
12 Monaten	60 [40; 75]
18 Monaten	38 [17; 60]
Mediane Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>c</sup> in Monaten	15,2 [10,2; NE]
<b>Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-Bewertung</b>	
<b>Dauer des Ansprechens</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (37,5)
Rate der Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>b</sup> in % nach	
3 Monaten	92 [79; 97]
6 Monaten	83 [69; 91]
12 Monaten	67 [50; 78]
15 Monaten	63 [47; 76]
18 Monaten	50 [29; 68]
Mediane Dauer des Ansprechens [95%-KI] <sup>c</sup> in Monaten	NE [9,8; NE]
<p>a: Für die Analyse werden jeweils nur die Patienten des ITT Analysis Sets betrachtet, die laut IERC-Bewertung (N=46) bzw. Prüfarzt-Bewertung (N=48) im Verlauf der Studie ein CR oder PR zeigten.</p> <p>b: Raten der Dauer des Ansprechens basieren auf Kaplan-Meier-Schätzern; zugehörige 95%-KI wurden mittels Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice berechnet.</p> <p>c: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PR: Teilweises Ansprechen.</p>	

Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauerhafte Ansprechrates; Ansprechen  $\geq 6$  Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=116</b>	
<b>IERC-Bewertung</b>	
<b>Dauerhafte Ansprechrates<sup>a</sup></b>	
n (%) [95%-KI] <sup>b</sup>	32 (27,6) [19,7; 36,7]
<p>a: Eine Bewertung durch den Prüfarzt war laut Protokoll nicht vorgesehen, daher wird keine Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt-Bewertung) dargestellt.</p> <p>b: Exaktes KI nach Clopper-Pearson</p> <p>Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.</p>	

**Anhang 4-H4: EQ-5D VAS**

Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>EQ-5D VAS<sup>b</sup></b>			
Ausgangswert	104	70,04 (22,14)	-
Woche 7	75	74,41 (18,54)	0,09 [-3,49; 3,66]
Woche 13	57	78,56 (14,80)	-0,88 [-4,71; 2,95]
Woche 19	51	80,29 (17,72)	0,92 [-3,09; 4,93]
Woche 25	45	81,33 (14,28)	-0,76 [-4,80; 3,29]
Woche 31	37	83,22 (17,58)	-1,54 [-5,89; 2,81]
Woche 37	36	80,53 (14,96)	-3,11 [-7,41; 1,19]
Woche 43	30	81,33 (15,79)	-1,23 [-5,81; 3,35]
Woche 49	23	82,87 (15,02)	-0,70 [-5,49; 4,09]
Woche 55	18	82,89 (14,53)	1,06 [-4,22; 6,34]
Woche 61	12	82,17 (14,34)	-0,58 [-6,92; 5,76]
Woche 67	7	90,29 (6,97)	1,25 [-6,23; 8,73]
Woche 73	6	90,17 (5,98)	2,93 [-5,48; 11,33]
Woche 79	4	86,25 (11,73)	6,27 [-3,76; 16,30]
Woche 85	7	86,29 (16,68)	2,45 [-5,42; 10,32]
Woche 91	3	91,33 (3,21)	1,65 [-8,36; 11,66]
Woche 97	2	94,00 (2,83)	3,59 [-10,18; 17,37]
Woche 103	2	92,50 (2,12)	2,09 [-11,68; 15,87]
Woche 109	1	91,00 (nb)	3,94 [-15,23; 23,12]
Woche 115	1	92,00 (nb)	4,94 [-14,23; 24,12]
Woche 121	1	94,00 (nb)	6,94 [-12,23; 26,12]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	0,93 [-2,13; 3,99]; p=0,5500

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<p>a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (N=83) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>b: Im Zuge der Datenbereinigung für den Datenschnitt der primären Analyse am 02. Mai 2019 wurde festgestellt, dass bei der Auswertung des Datenschnitts vom 14. September 2018 vier Patienten fälschlicherweise der PRO-Population zugerechnet wurden. Dies wurde in der primären Analyse korrigiert und erklärt die zwischen den Datenschnitten abweichenden Patientenzahlen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten.</p> <p>c: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.</p>			

**Anhang 4-H5: FACT-M**

Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, PRO-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>FACT-G Gesamtscore<sup>b</sup></b>			
Ausgangswert	102	81,18 (16,94)	-
Woche 7	75	81,28 (16,40)	-2,74 [-5,31; -0,17]
Woche 13	57	87,91 (15,20)	0,26 [-2,49; 3,00]
Woche 19	50	90,32 (13,17)	1,08 [-1,80; 3,97]
Woche 25	45	91,86 (12,08)	-0,24 [-3,14; 2,66]
Woche 31	37	90,16 (12,05)	-1,78 [-4,91; 1,35]
Woche 37	36	92,80 (12,67)	-0,43 [-3,52; 2,66]
Woche 43	31	94,57 (10,49)	0,98 [-2,29; 4,26]
Woche 49	23	92,87 (12,54)	-2,22 [-5,69; 1,24]
Woche 55	18	92,06 (11,06)	0,36 [-3,48; 4,19]
Woche 61	12	90,99 (12,19)	-1,28 [-5,91; 3,36]
Woche 67	7	91,98 (16,22)	-4,62 [-10,10; 0,86]
Woche 73	6	88,67 (17,31)	-3,01 [-9,19; 3,18]
Woche 79	4	90,96 (10,69)	0,43 [-6,97; 7,83]
Woche 85	7	88,26 (17,47)	-2,71 [-8,50; 3,07]
Woche 91	3	87,33 (18,77)	1,06 [-6,33; 8,46]
Woche 97	2	98,00 (8,49)	-1,18 [-11,37; 9,01]
Woche 103	2	97,00 (4,24)	-2,18 [-12,37; 8,01]
Woche 109	1	91,00 (nb)	-2,33 [-16,54; 11,88]
Woche 115	1	98,00 (nb)	4,67 [-9,54; 18,88]
Woche 121	1	91,00 (nb)	-2,33 [-16,54; 11,88]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,63 [-2,82; 1,57]; p=0,5747
<b>Melanom Subskala<sup>b</sup></b>			
Ausgangswert	102	54,45 (7,31)	-
Woche 7	75	54,47 (7,54)	-1,71 [-3,15; -0,27]

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
Woche 13	57	56,14 (5,83)	-1,27 [-2,82; 0,27]
Woche 19	50	57,51 (6,07)	-0,30 [-1,93; 1,32]
Woche 25	45	58,39 (5,32)	-0,66 [-2,29; 0,98]
Woche 31	37	57,97 (5,15)	-1,08 [-2,85; 0,68]
Woche 37	35	57,45 (10,19)	-1,96 [-3,71; -0,21]
Woche 43	31	59,00 (4,62)	0,01 [-1,83; 1,86]
Woche 49	23	58,48 (5,32)	-0,07 [-2,02; 1,88]
Woche 55	18	58,00 (4,39)	-1,13 [-3,29; 1,02]
Woche 61	12	58,83 (2,33)	-0,90 [-3,50; 1,71]
Woche 67	7	60,29 (3,50)	-0,81 [-3,89; 2,27]
Woche 73	6	59,00 (4,98)	-1,32 [-4,79; 2,15]
Woche 79	4	57,00 (9,42)	-0,24 [-4,38; 3,91]
Woche 85	7	58,71 (5,79)	-0,46 [-3,71; 2,78]
Woche 91	3	60,00 (4,00)	-2,21 [-6,35; 1,93]
Woche 97	2	62,50 (2,12)	-0,54 [-6,25; 5,17]
Woche 103	2	62,50 (2,12)	-0,54 [-6,25; 5,17]
Woche 109	1	61,00 (nb)	-0,62 [-8,58; 7,33]
Woche 115	1	61,00 (nb)	-0,62 [-8,58; 7,33]
Woche 121	1	62,00 (nb)	0,38 [-7,58; 8,33]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,89 [-2,14; 0,36]; p=0,1615
<b>Melanom Operationsskala<sup>b</sup></b>			
Ausgangswert	101	25,90 (6,21)	-
Woche 7	75	26,64 (6,76)	0,17 [-0,87; 1,21]
Woche 13	57	27,44 (5,33)	-0,30 [-1,40; 0,80]
Woche 19	49	28,92 (2,98)	0,55 [-0,60; 1,70]
Woche 25	44	29,36 (2,34)	0,85 [-0,31; 2,01]
Woche 31	37	29,92 (2,51)	1,31 [0,09; 2,53]
Woche 37	35	28,37 (5,13)	0,11 [-1,11; 1,32]
Woche 43	30	29,33 (2,93)	1,31 [0,03; 2,59]
Woche 49	23	29,61 (3,16)	1,07 [-0,26; 2,40]
Woche 55	18	28,83 (3,26)	0,42 [-1,03; 1,86]

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
Woche 61	12	27,50 (4,42)	-0,26 [-1,97; 1,45]
Woche 67	7	27,71 (4,39)	0,42 [-1,58; 2,42]
Woche 73	6	28,67 (3,14)	1,08 [-1,15; 3,31]
Woche 79	4	26,75 (6,08)	-0,71 [-3,35; 1,94]
Woche 85	7	28,57 (3,95)	0,51 [-1,59; 2,60]
Woche 91	3	26,67 (5,86)	-0,42 [-3,06; 2,22]
Woche 97	2	26,50 (6,36)	1,06[-2,54; 4,67]
Woche 103	2	27,00 (5,66)	1,56 [-2,04; 5,17]
Woche 109	1	22,00 (nb)	1,59 [-3,40; 6,59]
Woche 115	1	22,00 (nb)	1,59 [-3,40; 6,59]
Woche 121	1	23,00 (nb)	2,59 [-2,40; 7,59]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	0,50 [0,44; 1,44]; p=0,2971
<b>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore<sup>b</sup></b>			
Ausgangswert	102	34,70 (9,34)	-
Woche 7	75	35,09 (8,36)	-1,30 [-2,75; 0,15]
Woche 13	57	37,93 (7,75)	-0,76 [-2,30; 0,78]
Woche 19	50	39,96 (6,75)	0,60 [-1,01; 2,21]
Woche 25	45	40,56 (6,13)	-0,30 [-1,92; 1,32]
Woche 31	37	40,32 (5,77)	-0,45 [-2,18; 1,28]
Woche 37	36	40,83 (7,28)	-0,50 [-2,21; 1,21]
Woche 43	31	42,19 (5,37)	0,89 [-0,91; 2,69]
Woche 49	23	40,78 (6,11)	-0,75 [-2,64; 1,13]
Woche 55	18	40,56 (5,01)	-0,17 [-2,24; 1,90]
Woche 61	12	41,33 (4,21)	0,06 [-2,40; 2,53]
Woche 67	7	41,71 (5,88)	-0,94 [-3,84; 1,95]
Woche 73	6	39,67 (6,06)	-0,81 [-4,06; 2,44]
Woche 79	4	38,75 (5,74)	-0,28 [-4,14; 3,59]
Woche 85	7	40,29 (7,09)	0,00 [-3,04; 3,05]
Woche 91	3	41,00 (4,58)	1,26 [-2,59; 5,12]
Woche 97	2	44,00 (1,41)	0,74 [-4,55; 6,03]
Woche 103	2	41,00 (0,00)	-2,26 [-7,55; 3,03]



	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 109	1	42,00 (nb)	0,09 [-7,26; 7,44]
Woche 115	1	42,00 (nb)	0,09 [-7,26; 7,44]
Woche 121	1	42,00 (nb)	0,09 [-7,26; 7,44]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,25 [-1,56; 1,06]; p=0,7072

a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (FACT-G Gesamtscore, Melanom Subskala, FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore: N=83; Melanom Operationskala: N=82) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

b: Im Zuge der Datenbereinigung für den Datenschnitt der primären Analyse am 02. Mai 2019 wurde festgestellt, dass bei der Auswertung des Datenschnitts vom 14. September 2018 vier Patienten fälschlicherweise der PRO-Population zugerechnet wurden. Dies wurde in der primären Analyse korrigiert und erklärt die zwischen den Datenschnitten abweichenden Patientenzahlen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten.

c: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung.

**Anhang 4-H6: Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, Safety-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=116</b>
<b>Gesamtraten</b>	
UE insgesamt, n (%)	115 (99,1)
Schwerwiegende UE, n (%)	55 (47,4)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	28 (24,1)
Schwere UE <sup>a</sup> , n (%)	64 (55,2)
Nicht schwere UE <sup>b</sup> , n (%)	51 (44,0)
a: CTCAE-Grad $\geq 3$ b: CTCAE-Grad $\leq 2$ Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, Safety-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 14. September 2018 (7-Monate-Follow-up) N=116</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>	
<b><i>Immunvermittelte UE</i></b>	
Immunvermittelte UE insgesamt, n (%)	33 (28,4)
Schwerwiegende Immunvermittelte UE, n (%)	5 (4,3)
Schwere Immunvermittelte UE <sup>a</sup> , n (%)	7 (6,0)
Nicht schwere Immunvermittelte UE <sup>b</sup> , n (%)	26 (22,4)
<b><i>Infusionsbedingte Reaktionen</i></b>	
Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt, n (%)	33 (28,4)
Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)	4 (3,4)
Schwere Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup> , n (%)	1 (0,9)
Nicht schwere Infusionsbedingte Reaktionen <sup>b</sup> , n (%)	32 (27,6)
a: CTCAE-Grad $\geq 3$ b: CTCAE-Grad $\leq 2$ Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

**Anhang 4-I: Supportive Analysen****Anhang 4-I1: EQ-5D VAS****Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>			
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
<b>EQ-5D VAS</b>				
Ausgangswert	100	70,05 (22,32)	-	-
Woche 7	73	75,00 (18,50)	73	2,36 (17,33)
Woche 13	56	78,73 (14,50)	56	3,41 (18,09)
Woche 19	50	79,86 (17,72)	50	4,24 (18,55)
Woche 25	42	81,33 (14,78)	42	0,90 (14,72)
Woche 31	37	82,95 (17,69)	37	3,73 (20,48)
Woche 37	39	81,15 (14,65)	39	4,23 (18,83)
Woche 43	35	82,54 (15,08)	35	5,23 (15,68)
Woche 49	29	84,76 (13,88)	29	6,97 (18,42)
Woche 55	25	82,44 (16,80)	25	4,28 (21,77)
Woche 61	25	85,24 (11,46)	25	6,52 (20,09)
Woche 67	18	84,39 (10,21)	18	9,33 (23,14)
Woche 73	16	87,88 (7,49)	16	8,94 (22,31)
Woche 79	12	84,75 (8,25)	12	5,92 (16,89)
Woche 85	12	85,92 (13,32)	12	9,92 (19,78)
Woche 91	8	88,88 (5,28)	8	13,00 (23,35)
Woche 97	4	93,00 (3,16)	4	23,00 (28,67)
Woche 103	4	89,00 (6,16)	4	2,00 (14,88)
Woche 109	3	89,00 (3,46)	3	4,33 (15,31)
Woche 115	2	93,50 (2,12)	2	7,00 (14,14)
Woche 121	2	92,00 (2,83)	2	5,50 (19,09)
Woche 127	1	88,00 (nb)	1	13,00 (nb)
Woche 133	1	91,00 (nb)	1	16,00 (nb)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 139	1	88,00 (nb)	1	13,00 (nb)
Woche 145	1	90,00 (nb)	1	15,00 (nb)
Woche 151	1	90,00 (nb)	1	15,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>a</sup>	58	69,71 (19,02)	46	-1,15 (22,82)
EoT <sup>a</sup>	41	69,20 (21,88)	41	-3,10 (21,36)

a: Visite zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung)  
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; Std: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b> <b>N=100<sup>a</sup></b>	
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS</b>	
<b>MID 7 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (38,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	12,4 [5,75; NE]
<b>MID 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (37,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	NE [5,75; NE]

a: Für die Analyse werden nur die Patienten des ITT Analysis Sets mit PRO-Ausgangswert betrachtet.  
b: Kaplan-Meier-Schätzer  
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; VAS: Visuelle Analogskala.

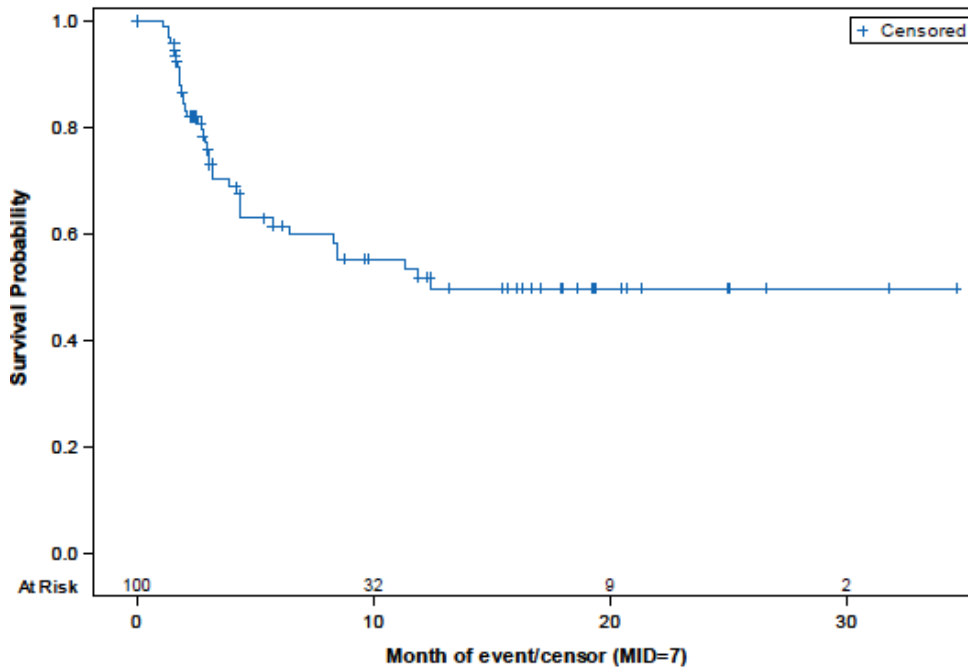


Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 7 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

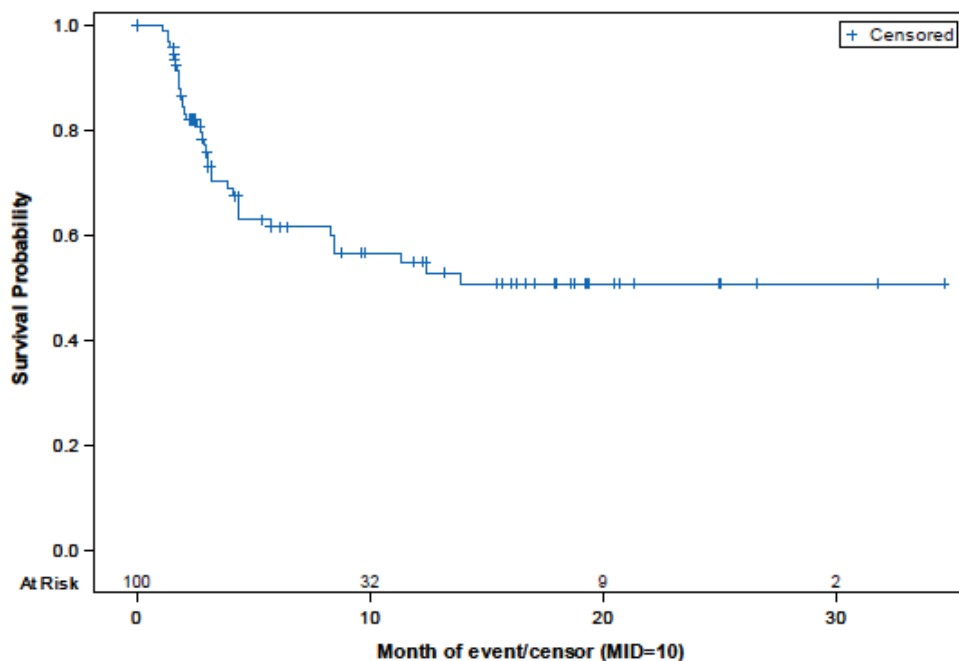


Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

Tabelle 4-142 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)		
	Patienten pro Visite <sup>a</sup>	Grund für Nichtbeantwortung	n (%)
<b>Gründe für Nichtbeantwortung des EQ-5D</b>			
Ausgangswert	116	UE	3 (2,6)
		Krankheitsprogress	7 (6,0)
		Anderer Grund	6 (5,2)
Woche 7	101	UE	7 (6,9)
		Krankheitsprogress	11 (10,9)
		Anderer Grund	10 (9,9)
Woche 13	75	UE	3 (4,0)
		Krankheitsprogress	7 (9,3)
		Anderer Grund	9 (12,0)
Woche 19	64	UE	1 (1,6)
		Krankheitsprogress	3 (4,7)
		Anderer Grund	10 (15,6)
Woche 25	60	UE	1 (1,7)
		Lost-to-Follow-up	1 (1,7)
		Krankheitsprogress	3 (5,0)
		Anderer Grund	13 (21,7)
Woche 31	56	UE	2 (3,6)
		Tod	1 (1,8)
		Krankheitsprogress	1 (1,8)
		Einverständnis zurückgezogen	1 (1,8)
		Anderer Grund	14 (25,0)
Woche 37	54	Tod	1 (1,9)
		Krankheitsprogress	1 (1,9)
		Anderer Grund	13 (24,1)
Woche 43	50	Krankheitsprogress	2 (4,0)
		Einverständnis zurückgezogen	1 (2,0)
		Anderer Grund	12 (24,0)
Woche 49	45	Krankheitsprogress	1 (2,2)
		Anderer Grund	15 (33,3)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 55	41	Krankheitsprogress	2 (4,9)
		Anderer Grund	14 (34,1)
Woche 61	39	Lost-to-Follow-up	1 (2,6)
		Krankheitsprogress	2 (5,1)
		Anderer Grund	11 (28,2)
Woche 67	38	UE	1 (2,6)
		Lost-to-Follow-up	1 (2,6)
		Krankheitsprogress	3 (7,9)
		Anderer Grund	15 (39,5)
Woche 73	30	UE	1 (3,3)
		Lost-to-Follow-up	1 (3,3)
		Krankheitsprogress	2 (6,7)
		Anderer Grund	10 (33,3)
Woche 79	24	Einverständnis zurückgezogen	1 (4,2)
		Anderer Grund	11 (45,8)
Woche 85	20	Krankheitsprogress	1 (5,0)
		Anderer Grund	7 (35,0)
Woche 91	13	Lost-to-Follow-up	1 (7,7)
		Krankheitsprogress	1 (7,7)
		Anderer Grund	3 (23,1)
Woche 97	9	Lost-to-Follow-up	1 (11,1)
		Krankheitsprogress	1 (11,1)
		Anderer Grund	3 (33,3)
Woche 103	8	Lost-to-Follow-up	1 (12,5)
		Krankheitsprogress	1 (12,5)
		Anderer Grund	2 (25,0)
Woche 109	5	Anderer Grund	2 (40,0)
Woche 115	5	Anderer Grund	3 (60,0)
Woche 121	4	Anderer Grund	2 (50,0)
Woche 127	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 133	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 139	2	Anderer Grund	1 (50,0)



	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 145	1	-	-
Woche 151	1	-	-
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	90	UE	10 (11,1)
		Tod	1 (1,1)
		Lost-to-Follow-up	1 (1,1)
		Krankheitsprogress	17 (18,9)
		Anderer Grund	3 (3,3)
EoT <sup>b</sup>	54	UE	4 (7,4)
		Krankheitsprogress	9 (16,7)

a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.  
b: Visite zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung)  
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Patienten mit Vorbehandlung

Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
<b>EQ-5D VAS</b>				
Ausgangswert	72	69,90 (21,22)	-	-
Woche 7	52	69,02 (21,90)	52	-3,38 (22,39)
Woche 13	40	68,85 (21,72)	39	-3,90 (21,41)
Woche 19	31	71,84 (16,71)	30	0,07 (14,77)
Woche 25	29	73,24 (16,65)	28	0,79 (15,95)
Woche 31	22	75,23 (19,41)	21	5,71 (15,36)
Woche 37	21	75,90 (13,35)	20	6,85 (15,76)
Woche 43	22	78,91 (14,75)	21	6,71 (17,98)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>			
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 49	17	74,94 (15,19)	16	5,25 (12,14)
Woche 55	17	74,29 (15,81)	16	6,75 (16,01)
Woche 61	11	72,00 (18,09)	10	8,80 (14,16)
Woche 67	12	75,83 (17,08)	11	8,82 (17,60)
Woche 73	10	70,80 (18,99)	9	5,22 (22,48)
Woche 79	12	74,33 (18,66)	11	9,55 (20,21)
Woche 85	12	74,08 (18,24)	11	11,64 (21,40)
Woche 91	10	75,30 (17,48)	9	11,44 (21,55)
Woche 97	9	76,89 (11,89)	8	5,25 (18,11)
Woche 103	9	78,67 (12,85)	8	13,63 (19,05)
Woche 109	6	72,00 (22,83)	6	0,33 (8,78)
Woche 115	8	74,88 (16,75)	7	6,57 (20,39)
Woche 121	6	73,83 (22,37)	5	-2,60 (8,32)
Woche 127	5	68,80 (18,10)	5	7,80 (23,78)
Woche 133	6	71,17 (21,90)	5	8,00 (20,14)
Woche 139	4	68,25 (33,60)	4	14,50 (31,98)
Woche 145	4	64,50 (20,17)	3	15,67 (28,01)
Woche 151	3	67,67 (24,91)	2	24,50 (34,65)
Woche 157	3	63,00 (23,30)	3	18,33 (25,54)
Woche 163	3	53,00 (22,52)	3	-6,67 (11,59)
Woche 169	1	40,00 (nb)	1	1,00 (nb)
Woche 175	1	40,00 (nb)	1	1,00 (nb)
Woche 181	2	57,50 (43,13)	2	20,50 (45,96)
Woche 187	1	88,00 (nb)	1	53,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	47	62,68 (23,68)	38	-8,82 (25,23)
EoT <sup>b</sup>	27	62,67 (22,19)	27	-9,85 (26,31)

a: Zu den Wochen 199 und 205 wurde kein Fragebogen abgegeben. Zu Woche 193 liegen keine auswertbaren Erhebungen vor.

b: Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung)

Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; Std: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=72<sup>a</sup></b>	
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS</b>	
<b>MID 7 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (43,1)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	6,0 [3,20; 29,1]
<b>MID 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (40,3)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	12,6 [3,20; 37,5]
a: Für die Analyse werden nur die Patienten des ITT Analysis Sets mit PRO-Ausgangswert betrachtet.	
b: Kaplan-Meier-Schätzer	
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; VAS: Visuelle Analogskala.	

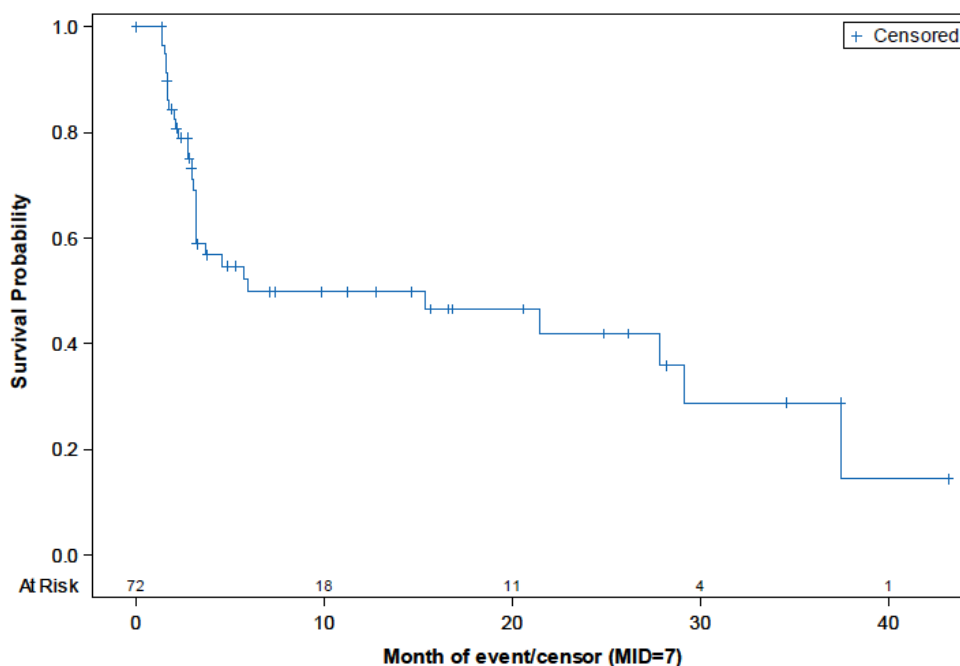


Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 7 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

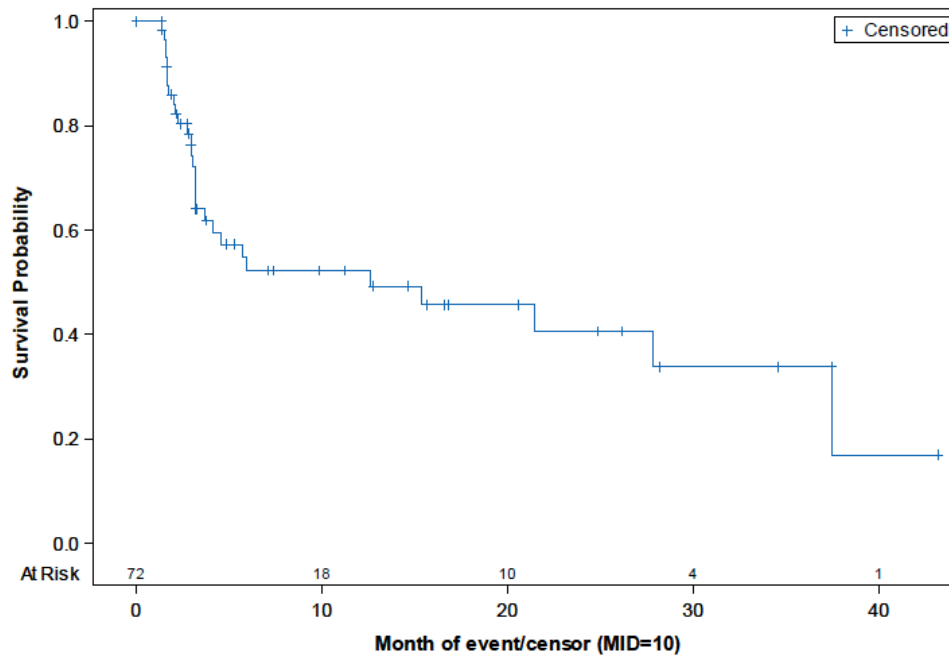


Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Datenschnitt 14. September 2018, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

Tabelle 4-145 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Patienten pro Visite <sup>a</sup>	Grund für Nichtbeantwortung	n (%)
<b>Gründe für Nichtbeantwortung des EQ-5D</b>			
Ausgangswert	88	Tod	1 (1,1)
		Krankheitsprogress	9 (10,2)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (2,3)
		Anderer Grund	4 (4,5)
Woche 7	69	Tod	1 (1,4)
		Krankheitsprogress	8 (11,6)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (2,9)
		Anderer Grund	6 (8,7)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 13	52	UE	1 (1,9)
		Krankheitsprogress	5 (9,6)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (1,9)
		Anderer Grund	5 (9,6)
Woche 19	41	UE	1 (2,4)
		Krankheitsprogress	3 (7,3)
		Anderer Grund	6 (14,6)
Woche 25	35	UE	1 (2,9)
		Krankheitsprogress	1 (2,9)
		Anderer Grund	4 (11,4)
Woche 31	35	UE	4 (11,4)
		Krankheitsprogress	2 (5,7)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (2,9)
		Anderer Grund	6 (17,1)
Woche 37	31	UE	3 (9,7)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (3,2)
		Anderer Grund	6 (19,4)
Woche 43	28	Unerwünschtes Ereignis	2 (7,1)
		Anderer Grund	4 (14,3)
Woche 49	27	UE	4 (14,8)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (3,7)
		Anderer Grund	5 (18,5)
Woche 55	22	Unerwünschtes Ereignis	2 (9,1)
		Anderer Grund	3 (13,6)
Woche 61	19	UE	2 (10,5)
		Anderer Grund	6 (31,6)
Woche 67	18	UE	2 (11,1)
		Anderer Grund	4 (22,2)
Woche 73	16	UE	2 (12,5)
		Anderer Grund	4 (25,0)
Woche 79	17	UE	1 (5,9)
		Anderer Grund	4 (23,5)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 85	17	UE	2 (11,8)
		Anderer Grund	3 (17,6)
Woche 91	14	UE	2 (14,3)
		Anderer Grund	2 (14,3)
Woche 97	13	UE	1 (7,7)
		Anderer Grund	3 (23,1)
Woche 103	12	UE	1 (8,3)
		Anderer Grund	2 (16,7)
Woche 109	11	UE	1 (9,1)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (9,1)
		Anderer Grund	3 (27,3)
Woche 115	12	UE	1 (8,3)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (8,3)
		Anderer Grund	2 (16,7)
Woche 121	11	UE	1 (9,1)
		Anderer Grund	4 (36,4)
Woche 127	10	UE	1 (10,0)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (10,0)
		Anderer Grund	3 (30,0)
Woche 133	10	UE	1 (10,0)
		Anderer Grund	3 (30,0)
Woche 139	8	UE	1 (12,5)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (12,5)
		Anderer Grund	2 (25,0)
Woche 145	7	UE	1 (14,3)
		Anderer Grund	2 (28,6)
Woche 151	6	Anderer Grund	3 (50,0)
Woche 157	5	Anderer Grund	2 (40,0)
Woche 163	5	Anderer Grund	2 (40,0)
Woche 169	4	Anderer Grund	3 (75,0)
Woche 175	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 181	2	-	-

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 187	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 193 <sup>b</sup>	2	Anderer Grund	2 (100,0)
Woche 199	1	Anderer Grund	1 (100,0)
Woche 205	1	Anderer Grund	1 (100,0)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>c</sup>	83	UE	5 (6,0)
		Tod	3 (3,6)
		Krankheitsprogress	19 (22,9)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	4 (4,8)
		Anderer Grund	5 (6,0)
EoT <sup>c</sup>	59	UE	4 (6,8)
		Tod	1 (1,7)
		Krankheitsprogress	19 (32,2)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (3,4)
		Anderer Grund	6 (10,2)
<p>a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.  b: Zu Woche 193 wurde zwar ein Fragebogen abgegeben, dieser enthielt jedoch keine auswertbaren Erhebungen.  c: Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung)  Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>			

**Anhang 4-I2: FACT-M****Anhang 4-I2-1: Supportive Analysen zu den nutzenbewertungsrelevanten Skalen****Patienten ohne Vorbehandlung**

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>			
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
<b>FACT-G Gesamtscore</b>				
Ausgangswert	98	81,29 (17,05)	-	-
Woche 7	73	82,03 (16,50)	73	-0,90 (12,04)
Woche 13	56	88,14 (15,16)	56	2,26 (10,08)
Woche 19	49	90,76 (12,67)	49	2,75 (11,18)
Woche 25	42	92,69 (11,67)	42	2,36 (11,51)
Woche 31	37	89,87 (12,21)	37	0,80 (13,39)
Woche 37	39	92,61 (12,63)	39	3,83 (9,48)
Woche 43	35	94,22 (10,58)	35	4,85 (9,97)
Woche 49	29	93,30 (12,35)	29	2,94 (8,25)
Woche 55	25	92,77 (11,78)	25	1,69 (9,52)
Woche 61	25	93,94 (10,88)	25	4,41 (7,18)
Woche 67	18	92,61 (12,29)	18	1,94 (8,79)
Woche 73	16	93,77 (13,45)	16	2,18 (9,01)
Woche 79	12	96,82 (9,19)	12	4,14 (7,07)
Woche 85	11	89,20 (14,70)	11	-2,36 (13,29)
Woche 91	8	91,88 (12,71)	8	2,92 (11,40)
Woche 97	4	92,50 (14,64)	4	8,00 (11,05)
Woche 103	3	98,33 (3,79)	3	1,67 (5,77)
Woche 109	3	95,33 (4,04)	3	-1,67 (7,23)
Woche 115	2	102,00 (5,66)	2	4,50 (6,36)
Woche 121	2	96,92 (8,37)	2	-0,58 (3,65)
Woche 127	1	92,00 (nb)	1	3,00 (nb)



	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>			
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 133	1	93,00 (nb)	1	4,00 (nb)
Woche 139	1	98,00 (nb)	1	9,00 (nb)
Woche 145	1	94,00 (nb)	1	5,00 (nb)
Woche 151	1	91,00 (nb)	1	2,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>a</sup>	58	78,74 (15,71)	46	-2,89 (14,18)
EoT <sup>a</sup>	41	76,05 (16,70)	41	-4,94 (14,72)
<b>Melanom Subskala</b>				
Ausgangswert	98	54,44 (7,36)	-	-
Woche 7	73	54,38 (7,65)	73	-0,58 (6,20)
Woche 13	56	56,20 (5,83)	56	0,21 (4,75)
Woche 19	49	57,47 (6,12)	49	1,19 (6,79)
Woche 25	42	58,56 (5,24)	42	0,92 (5,77)
Woche 31	37	57,78 (5,16)	37	0,62 (5,35)
Woche 37	38	57,39 (9,87)	38	0,12 (9,82)
Woche 43	35	58,94 (4,57)	35	1,94 (5,42)
Woche 49	29	58,86 (5,32)	29	1,52 (4,34)
Woche 55	25	57,72 (6,41)	25	-0,56 (5,60)
Woche 61	25	59,80 (2,87)	25	1,32 (3,44)
Woche 67	18	60,17 (2,75)	18	1,28 (3,25)
Woche 73	16	59,94 (3,47)	16	0,63 (2,87)
Woche 79	12	59,67 (5,63)	12	1,33 (3,26)
Woche 85	11	59,36 (4,78)	11	0,36 (2,42)
Woche 91	8	60,63 (2,50)	8	2,00 (2,98)
Woche 97	4	60,50 (3,87)	4	1,00 (1,41)
Woche 103	3	61,75 (1,71)	4	-0,50 (1,73)
Woche 109	3	60,00 (1,00)	3	-1,67 (2,08)
Woche 115	2	62,00 (1,41)	2	0,00 (0,00)
Woche 121	2	62,50 (0,71)	2	0,50 (0,71)
Woche 127	1	63,00 (nb)	1	2,00 (nb)
Woche 133	1	61,00 (nb)	1	0,00 (nb)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>			
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 139	1	62,00 (nb)	1	1,00 (nb)
Woche 145	1	61,00 (nb)	1	0,00 (nb)
Woche 151	1	62,00 (nb)	1	1,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>a</sup>	58	52,84 (7,27)	46	-2,40 (8,40)
EoT <sup>a</sup>	41	53,41 (7,09)	41	-0,71 (7,50)
<b>Melanom Operationsskala</b>				
Ausgangswert	97	25,87 (6,28)	-	-
Woche 7	73	26,62 (6,83)	72	0,61 (5,40)
Woche 13	56	27,57 (5,36)	55	0,73 (3,68)
Woche 19	48	29,27 (2,78)	48	1,90 (3,86)
Woche 25	41	29,37 (2,41)	41	1,54 (3,05)
Woche 31	37	29,92 (2,51)	37	1,89 (3,10)
Woche 37	38	28,32 (4,96)	38	0,66 (4,33)
Woche 43	35	29,51 (2,77)	35	2,14 (2,92)
Woche 49	29	29,83 (2,95)	29	1,28 (3,14)
Woche 55	25	29,28 (3,03)	25	0,68 (2,76)
Woche 61	25	29,08 (3,65)	25	1,16 (3,42)
Woche 67	18	27,78 (6,49)	18	0,11 (5,81)
Woche 73	16	29,13 (2,42)	16	1,31 (4,11)
Woche 79	12	29,08 (3,80)	12	0,50 (2,65)
Woche 85	11	29,18 (3,28)	11	0,64 (2,29)
Woche 91	8	28,13 (4,16)	8	1,38 (3,85)
Woche 97	4	28,50 (4,51)	4	0,75 (1,50)
Woche 103	4	24,25 (9,00)	4	-2,75 (6,24)
Woche 109	3	23,67 (7,64)	3	-1,67 (4,73)
Woche 115	2	26,50 (6,36)	2	3,50 (4,95)
Woche 121	2	22,00 (1,41)	2	-1,00 (2,83)
Woche 127	1	23,00 (nb)	1	1,00 (nb)
Woche 133	1	23,00 (nb)	1	1,00 (nb)
Woche 139	1	21,00 (nb)	1	-1,00 (nb)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>			
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 145	1	19,00 (nb)	1	-3,00 (nb)
Woche 151	1	22,00 (nb)	1	0,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>a</sup>	57	26,96 (6,88)	45	0,67 (6,44)
EoT <sup>a</sup>	41	28,02 (6,31)	40	1,35 (5,03)
<b>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>				
Ausgangswert	98	34,80 (9,33)	-	-
Woche 7	73	35,38 (8,46)	73	-0,16 (6,43)
Woche 13	56	37,93 (7,82)	56	1,13 (5,58)
Woche 19	49	40,02 (6,77)	49	2,08 (6,24)
Woche 25	42	40,81 (6,18)	42	1,74 (6,56)
Woche 31	37	40,14 (5,86)	37	0,97 (6,01)
Woche 37	39	40,69 (7,24)	39	1,79 (6,41)
Woche 43	35	42,03 (5,27)	35	3,23 (6,39)
Woche 49	29	41,24 (6,07)	29	1,76 (5,24)
Woche 55	25	40,76 (6,97)	25	0,68 (5,45)
Woche 61	25	42,36 (4,13)	25	2,68 (4,62)
Woche 67	18	42,22 (5,05)	18	2,50 (5,59)
Woche 73	16	42,81 (4,71)	16	2,25 (4,48)
Woche 79	12	43,00 (4,65)	12	2,08 (3,60)
Woche 85	11	40,73 (6,03)	11	0,00 (6,16)
Woche 91	8	42,63 (3,54)	8	3,25 (5,92)
Woche 97	4	42,00 (2,94)	4	4,50 (4,65)
Woche 103	3	42,00 (1,73)	3	1,67 (5,13)
Woche 109	3	43,67 (1,53)	3	2,33 (5,03)
Woche 115	2	45,00 (4,24)	2	3,50 (4,95)
Woche 121	2	44,50 (3,54)	2	3,00 (5,66)
Woche 127	1	43,00 (nb)	1	8,00 (nb)
Woche 133	1	42,00 (nb)	1	7,00 (nb)
Woche 139	1	43,00 (nb)	1	8,00 (nb)
Woche 145	1	42,00 (nb)	1	7,00 (nb)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 151	1	44,00 (nb)	1	9,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>a</sup>	58	33,88 (8,62)	46	-1,54 (9,08)
EoT <sup>a</sup>	41	32,95 (8,60)	41	-1,98 (8,57)

a: Visite zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung)  
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General;  
FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar;  
Std: Standardabweichung.

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b> <b>N=98<sup>a</sup></b>	
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscore</b>	
<b>MID 4 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	45 (45,9)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	11,5 [6,11; NE]
<b>MID 9 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (33,7)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	19,5 [11,89; NE]
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala</b>	
<b>MID 2 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	47 (48;0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	4,5 [2,92; NE]
<b>MID 5 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (34,7)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	NE [11,96; NE]

<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up) N=98<sup>a</sup></b>	
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala</b>	
<b>MID 1 Punkt</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (39,8)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	20,9 [9,92; 31,87]
<b>MID 3 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (26,5)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	28,1 [15,7; NE]
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>	
<b>MID 2 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (43,9)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	13,9 [4,24; NE]
<b>MID 5 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (35,7)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	19,5 [11,96; NE]
<p>a: Für die Analyse werden nur die Patienten des ITT Analysis Sets mit PRO-Ausgangswert betrachtet.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.</p>	

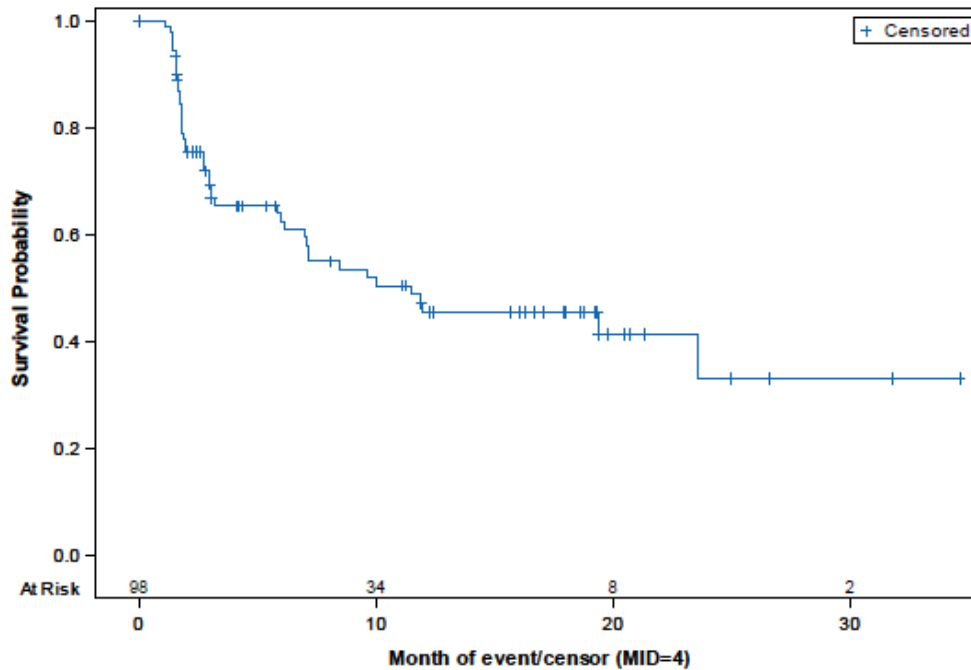


Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 4 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

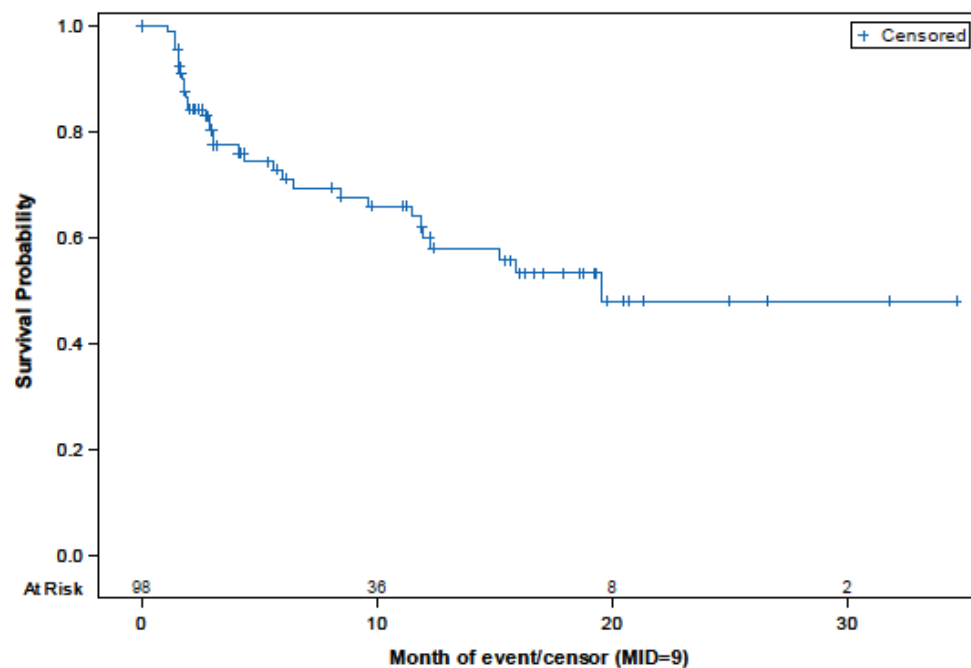


Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 9 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

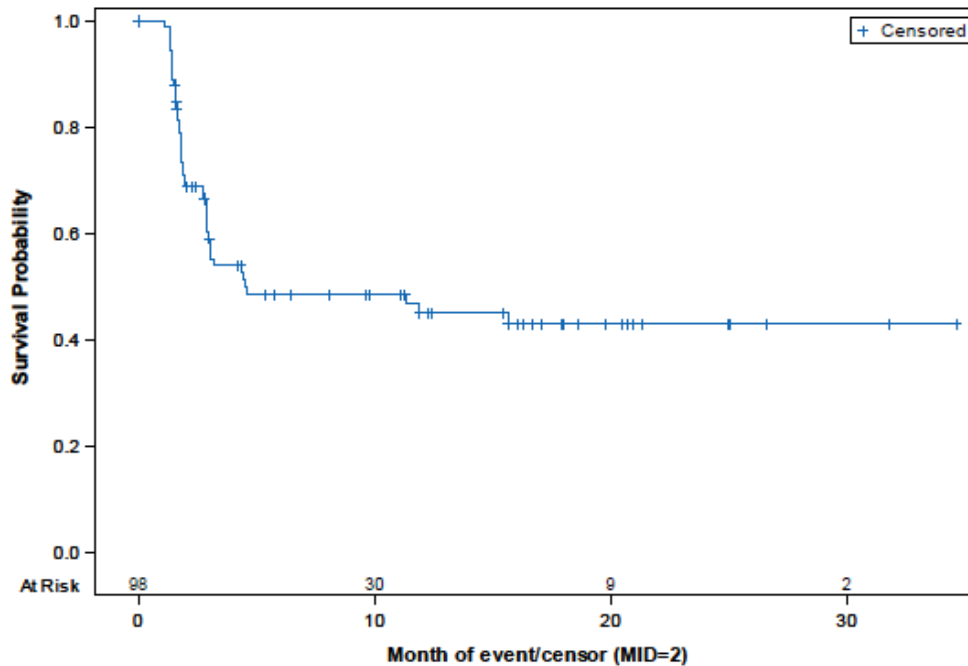


Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

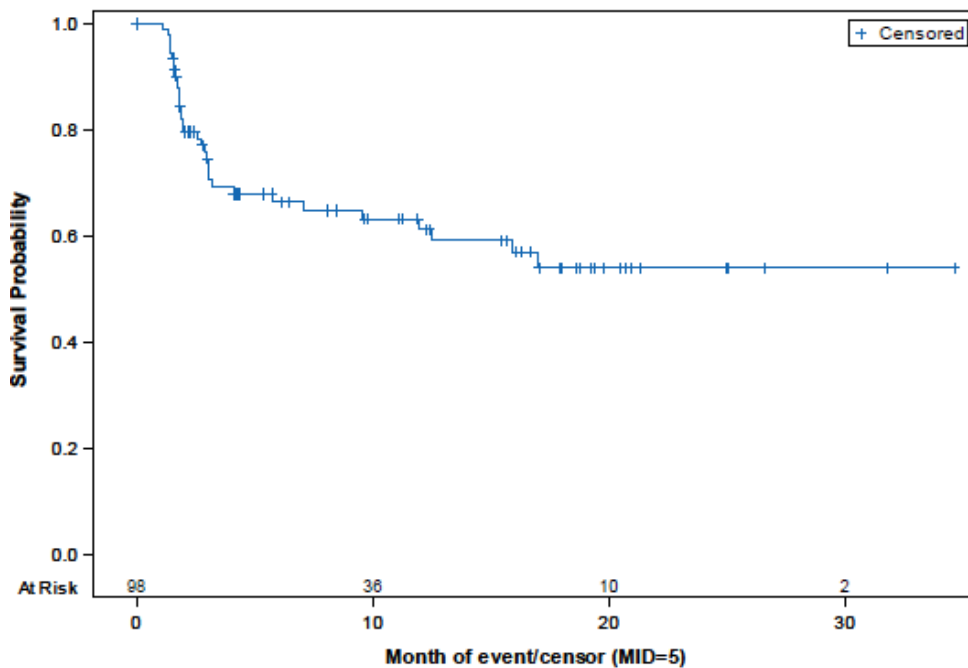


Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

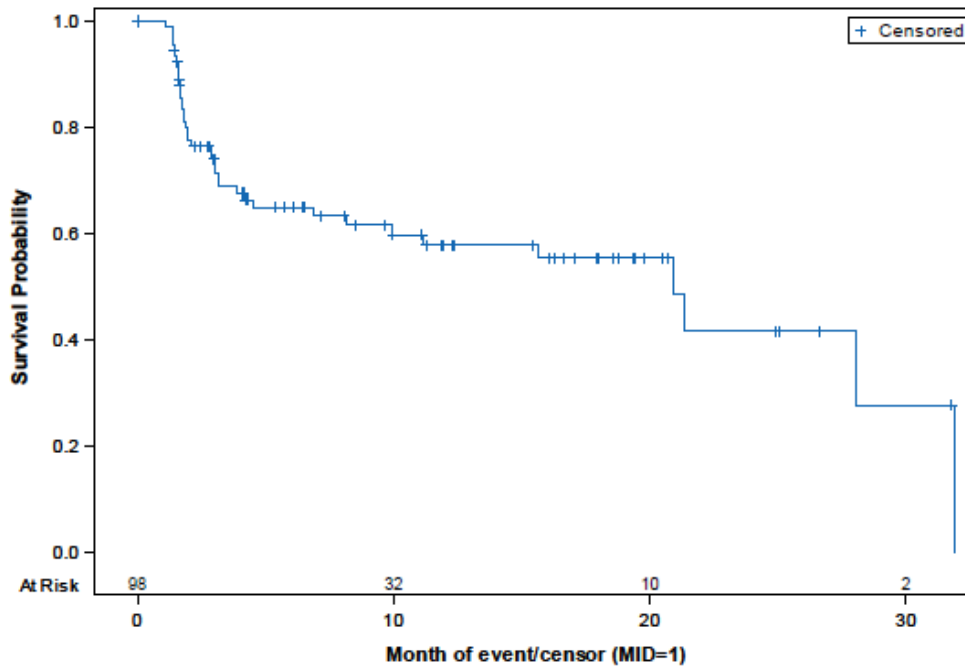


Abbildung 37 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 1 Punkt (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

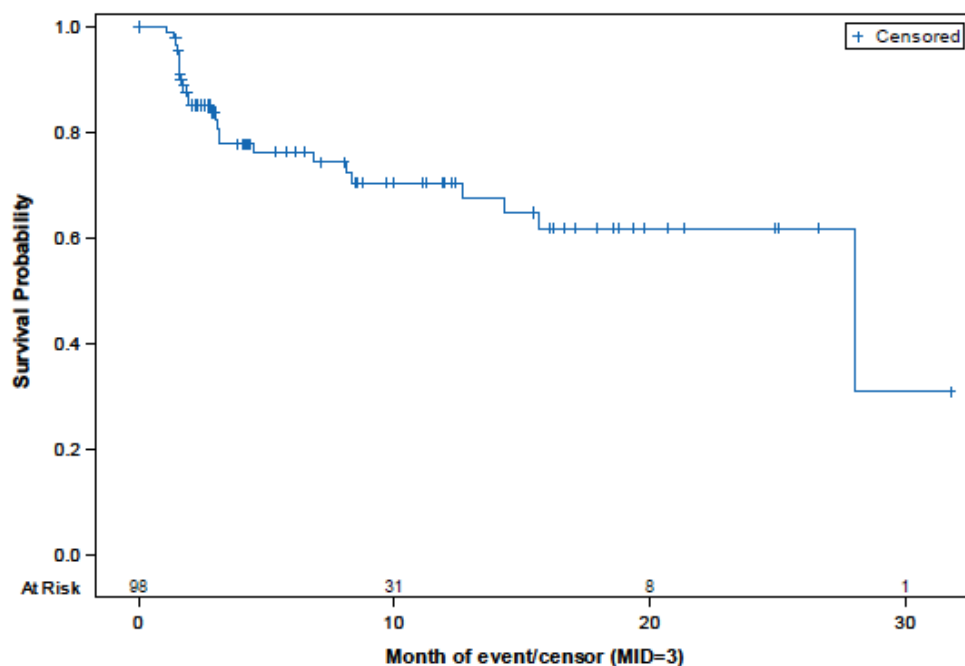


Abbildung 38 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 3 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)



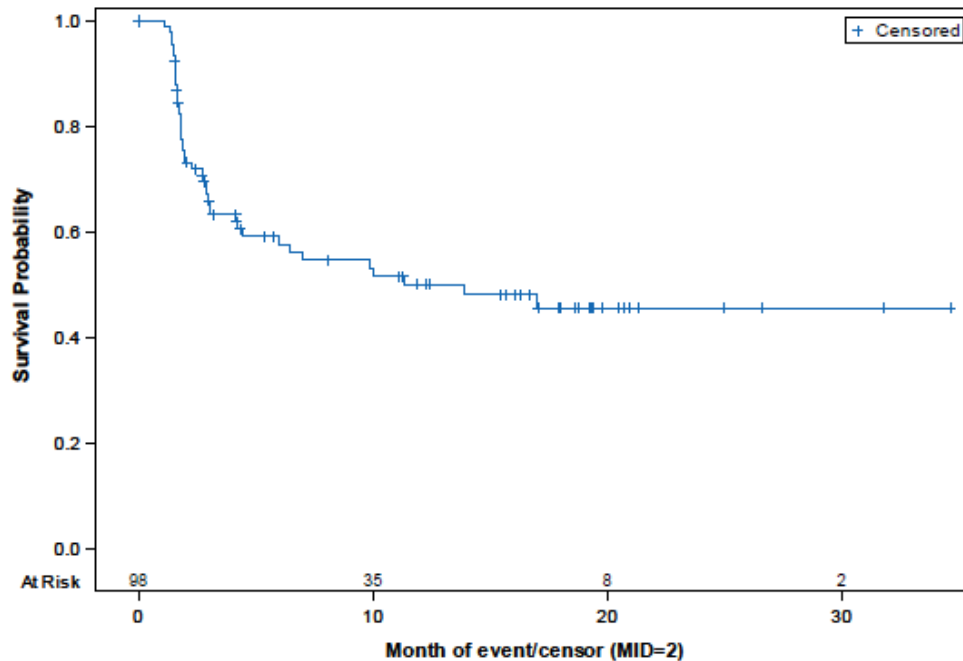


Abbildung 39 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summscores um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

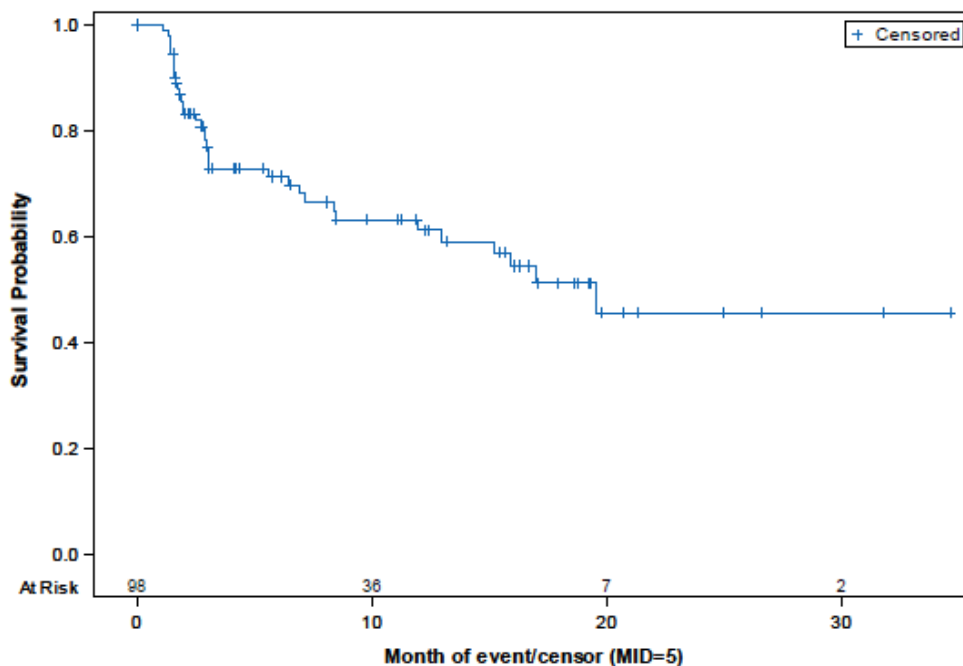


Abbildung 40 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summscores um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, Datenschnitt 02. Mai 2019, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

Tabelle 4-148 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, ITT-Population)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gründe für Nichtbeantwortung des FACT-M</b>			
Ausgangswert	116	UE	5 (4,3)
		Krankheitsprogress	7 (6,0)
		Anderer Grund	6 (5,2)
Woche 7	101	UE	7 (6,9)
		Krankheitsprogress	11 (10,9)
		Anderer Grund	10 (9,9)
Woche 13	75	UE	3 (4,0)
		Krankheitsprogress	7 (9,3)
		Anderer Grund	9 (12,0)
Woche 19	64	UE	2 (3,1)
		Krankheitsprogress	3 (4,7)
		Anderer Grund	10 (15,6)
Woche 25	60	UE	1 (1,7)
		Lost-to-Follow-up	1 (1,7)
		Krankheitsprogress	3 (5,0)
		Anderer Grund	13 (21,7)
Woche 31	56	UE	2 (3,6)
		Tod	1 (1,8)
		Krankheitsprogress	1 (1,8)
		Einverständnis zurückgezogen	1 (1,8)
		Anderer Grund	14 (25,0)
Woche 37	54	Tod	1 (1,9)
		Krankheitsprogress	1 (1,9)
		Anderer Grund	13 (24,1)
Woche 43	50	Krankheitsprogress	2 (4,0)
		Einverständnis zurückgezogen	1 (2,0)
		Anderer Grund	12 (24,0)
Woche 49	45	Krankheitsprogress	1 (2,2)
		Anderer Grund	15 (33,3)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b> <b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 55	41	Krankheitsprogress	2 (4,9)
		Anderer Grund	14 (34,1)
Woche 61	39	Lost-to-Follow-up	1 (2,6)
		Krankheitsprogress	2 (5,1)
		Anderer Grund	11 (28,2)
Woche 67	38	UE	1 (2,6)
		Lost-to-Follow-up	1 (2,6)
		Krankheitsprogress	3 (7,9)
		Anderer Grund	15 (39,5)
Woche 73	30	UE	1 (3,3)
		Lost-to-Follow-up	1 (3,3)
		Krankheitsprogress	2 (6,7)
		Anderer Grund	10 (33,3)
Woche 79	24	Einverständnis zurückgezogen	1 (4,2)
		Anderer Grund	11 (45,8)
Woche 85	20	Krankheitsprogress	1 (5,0)
		Anderer Grund	8 (40,0)
Woche 91	13	Lost-to-Follow-up	1 (7,7)
		Krankheitsprogress	1 (7,7)
		Anderer Grund	3 (23,1)
Woche 97	9	Lost-to-Follow-up	1 (11,1)
		Krankheitsprogress	1 (11,1)
		Anderer Grund	3 (33,3)
Woche 103	8	Lost-to-Follow-up	1 (12,5)
		Krankheitsprogress	1 (12,5)
		Anderer Grund	2 (25,0)
Woche 109	5	Anderer Grund	2 (40,0)
Woche 115	5	Anderer Grund	3 (60,0)
Woche 121	4	Anderer Grund	2 (50,0)
Woche 127	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 133	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 139	2	Anderer Grund	1 (50,0)

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 145	1	-	-
Woche 151	1	-	-
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	90	UE	10 (11,1)
		Tod	1 (1,1)
		Lost-to-Follow-up	1 (1,1)
		Krankheitsprogress	17 (18,9)
		Anderer Grund	3 (3,3)
EoT <sup>b</sup>	54	UE	4 (7,4)
		Krankheitsprogress	9 (16,7)
<p>a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.</p> <p>b: Visite zum Behandlungsende (30 ± 5 Tage nach der letzten Behandlung)</p> <p>Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>			

**Patienten mit Vorbehandlung**

Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – deskriptive Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)			
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	
	N	Mittel (Std)	N	Mittel (Std)
<b>FACT-G Gesamtscore</b>				
Ausgangswert	70	78,22 (17,71)	-	-
Woche 7	51	77,30 (16,27)	51	-2,24 (13,43)
Woche 13	38	79,04 (12,89)	38	-1,14 (10,41)
Woche 19	29	79,48 (16,19)	29	0,73 (8,34)
Woche 25	27	84,48 (12,89)	27	1,04 (10,96)
Woche 31	20	84,55 (14,78)	20	0,23 (14,41)
Woche 37	19	84,70 (12,88)	19	1,37 (9,84)
Woche 43	21	81,62 (13,71)	21	-0,81 (11,43)
Woche 49	16	79,45 (16,87)	16	-1,82 (12,16)
Woche 55	16	78,79 (15,01)	16	-1,27 (13,33)
Woche 61	10	77,25 (14,92)	10	2,25 (12,37)
Woche 67	11	82,58 (11,72)	11	3,94 (11,89)
Woche 73	8	82,75 (11,18)	8	2,17 (11,89)
Woche 79	10	83,67 (10,49)	10	2,00 (11,23)
Woche 85	10	83,20 (12,08)	10	3,50 (12,45)
Woche 91	8	88,23 (7,70)	8	8,02 (5,13)
Woche 97	8	87,25 (8,64)	8	4,60 (6,53)
Woche 103	8	83,73 (11,01)	8	3,52 (11,98)
Woche 109	5	83,23 (19,14)	5	1,20 (15,27)
Woche 115	6	82,72 (10,55)	6	3,28 (11,60)
Woche 121	5	78,37 (19,85)	5	-2,87 (15,98)
Woche 127	4	76,88 (11,74)	4	-3,29 (10,53)
Woche 133	4	80,25 (7,27)	4	-0,42 (5,84)
Woche 139	3	71,67 (9,01)	3	-7,33 (6,77)
Woche 145	2	82,25 (14,50)	2	2,25 (11,67)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>			
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 151	2	84,00 (8,49)	2	4,00 (5,66)
Woche 157	2	82,50 (12,02)	2	2,50 (9,19)
Woche 163	2	75,50 (7,78)	2	-3,00 (7,07)
Woche 169	1	70,83 (nb)	1	-7,17 (,)
Woche 175	1	68,67 (nb)	1	-9,33 (,)
Woche 181	2	78,50 (12,02)	2	-1,50 (9,19)
Woche 187	1	88,33 (nb)	1	6,33 (,)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	47	73,07 (19,08)	38	-5,96 (14,43)
EoT <sup>b</sup>	27	72,17 (18,77)	27	-6,99 (14,38)
<b>Melanom Subskala</b>				
Ausgangswert	70	50,51 (9,00)	-	-
Woche 7	51	50,29 (8,65)	51	-0,94 (6,24)
Woche 13	38	51,45 (7,71)	38	0,03 (6,02)
Woche 19	29	51,55 (8,18)	29	1,31 (4,64)
Woche 25	27	53,89 (6,52)	27	1,89 (3,95)
Woche 31	20	53,85 (7,51)	20	2,10 (5,94)
Woche 37	19	53,68 (7,23)	19	3,00 (4,92)
Woche 43	21	53,11 (7,19)	21	2,06 (5,59)
Woche 49	16	52,50 (7,00)	16	3,25 (5,35)
Woche 55	16	50,63 (8,36)	16	1,25 (6,07)
Woche 61	10	49,80 (7,77)	10	5,20 (4,52)
Woche 67	11	51,82 (5,27)	11	3,45 (6,01)
Woche 73	8	52,13 (5,94)	8	4,50 (6,48)
Woche 79	10	53,00 (6,88)	10	3,60 (7,69)
Woche 85	10	51,90 (7,00)	10	3,90 (5,53)
Woche 91	8	54,13 (4,12)	8	4,00 (4,31)
Woche 97	8	55,00 (4,60)	8	2,00 (4,41)
Woche 103	8	53,88 (5,44)	8	3,75 (7,32)
Woche 109	5	53,80 (4,97)	5	1,40 (4,83)
Woche 115	6	52,17 (5,91)	6	2,33 (9,24)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>			
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 121	5	50,80 (7,56)	5	-1,80 (5,36)
Woche 127	4	51,75 (3,86)	4	-0,50 (3,51)
Woche 133	4	53,50 (4,20)	4	2,25 (4,27)
Woche 139	3	49,67 (7,23)	3	-2,67 (5,86)
Woche 145	2	51,50 (4,95)	2	-0,50 (2,12)
Woche 151	2	55,50 (3,54)	2	3,50 (0,71)
Woche 157	2	56,00 (2,83)	2	4,00 (0,00)
Woche 163	2	51,50 (2,12)	2	2,00 (1,41)
Woche 169	1	53,00 (nb)	1	3,00 (nb)
Woche 175	1	53,00 (nb)	1	3,00 (nb)
Woche 181	2	54,00 (1,41)	2	2,00 (4,24)
Woche 187	1	58,00 (nb)	1	4,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	47	48,96 (8,18)	38	-1,63 (9,00)
EoT <sup>b</sup>	27	49,15 (7,78)	27	-2,11 (8,80)
<b>Melanom Operationsskala</b>				
Ausgangswert	70	26,10 (6,10)	-	-
Woche 7	51	25,86 (7,11)	51	-0,67 (5,54)
Woche 13	38	26,37 (5,87)	38	-0,74 (5,64)
Woche 19	29	25,93 (6,81)	29	-0,76 (4,51)
Woche 25	27	28,56 (3,42)	27	0,48 (4,17)
Woche 31	20	29,35 (3,25)	20	1,60 (4,28)
Woche 37	19	28,37 (3,27)	19	0,95 (4,03)
Woche 43	20	26,80 (4,80)	20	-0,15 (3,87)
Woche 49	16	27,63 (3,52)	16	1,06 (4,09)
Woche 55	16	26,88 (5,30)	16	0,31 (3,42)
Woche 61	10	26,20 (4,05)	10	1,30 (4,60)
Woche 67	11	28,91 (2,98)	11	2,27 (4,36)
Woche 73	8	27,13 (3,91)	8	1,00 (3,66)
Woche 79	10	27,10 (4,18)	10	0,40 (3,78)
Woche 85	10	28,40 (3,17)	10	2,20 (3,65)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>			
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>			
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 91	8	28,75 (2,43)	8	0,75 (4,80)
Woche 97	8	28,00 (2,00)	8	-0,50 (3,59)
Woche 103	8	28,25 (3,54)	8	0,25 (4,92)
Woche 109	5	29,40 (1,95)	5	-0,60 (2,97)
Woche 115	6	28,17 (2,32)	6	0,67 (4,55)
Woche 121	5	26,80 (3,63)	5	-1,20 (3,90)
Woche 127	4	27,00 (1,83)	4	-2,25 (1,71)
Woche 133	4	26,25 (4,92)	4	-1,00 (8,08)
Woche 139	3	24,00 (5,29)	3	-5,67 (7,23)
Woche 145	2	22,50 (4,95)	2	-8,00 (7,07)
Woche 151	2	25,50 (3,54)	2	-5,00 (5,66)
Woche 157	2	28,00 (0,00)	2	-2,50 (2,12)
Woche 163	2	26,50 (2,12)	2	0,50 (6,36)
Woche 169	1	25,00 (nb)	1	-7,00 (nb)
Woche 175	1	26,00 (nb)	1	-6,00 (nb)
Woche 181	2	26,00 (1,41)	2	-4,50 (3,54)
Woche 187	1	25,00 (nb)	1	-4,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	47	25,98 (5,78)	38	-0,13 (5,30)
EoT <sup>b</sup>	27	26,63 (5,62)	27	-0,04 (5,54)
<b>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>				
Ausgangswert	70	32,60 (9,53)	-	-
Woche 7	51	32,61 (9,04)	51	-1,02 (7,64)
Woche 13	38	34,16 (7,66)	38	0,05 (6,14)
Woche 19	29	33,14 (8,64)	29	0,69 (6,34)
Woche 25	27	36,33 (6,91)	27	1,19 (6,48)
Woche 31	20	37,05 (7,51)	20	1,05 (7,41)
Woche 37	19	36,32 (7,06)	19	1,53 (6,04)
Woche 43	21	35,52 (7,66)	21	1,52 (6,63)
Woche 49	16	35,00 (9,41)	16	2,25 (6,88)
Woche 55	16	33,31 (8,35)	16	1,06 (9,87)



	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>
Woche 61	10	31,90 (9,15)	10	4,00 (10,11)
Woche 67	11	34,45 (4,52)	11	3,82 (8,08)
Woche 73	8	35,50 (5,98)	8	3,38 (8,83)
Woche 79	10	36,90 (6,14)	10	3,60 (8,87)
Woche 85	10	36,20 (5,96)	10	4,10 (8,70)
Woche 91	8	38,13 (4,36)	8	6,00 (6,50)
Woche 97	8	37,88 (4,29)	8	3,38 (3,20)
Woche 103	8	36,88 (4,70)	8	4,75 (7,55)
Woche 109	5	37,80 (5,07)	5	3,80 (3,90)
Woche 115	6	35,17 (5,88)	6	4,50 (8,46)
Woche 121	5	32,80 (8,64)	5	0,00 (9,19)
Woche 127	4	31,75 (6,24)	4	-2,00 (4,08)
Woche 133	4	33,50 (6,03)	4	0,00 (6,48)
Woche 139	3	31,67 (2,52)	3	-2,67 (3,51)
Woche 145	2	33,00 (7,07)	2	-3,00 (5,66)
Woche 151	2	36,50 (4,95)	2	0,50 (3,54)
Woche 157	2	36,00 (7,07)	2	0,00 (5,66)
Woche 163	2	32,00 (4,24)	2	-0,50 (7,78)
Woche 169	1	29,00 (nb)	1	-6,00 (nb)
Woche 175	1	28,00 (nb)	1	-7,00 (nb)
Woche 181	2	35,00 (7,07)	2	-1,00 (5,66)
Woche 187	1	41,00 (nb)	1	4,00 (nb)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>b</sup>	47	29,70 (9,94)	38	-2,76 (9,96)
EoT <sup>b</sup>	27	29,70 (10,37)	27	-3,37 (9,80)

a: Zu den Wochen 199 und 205 wurde kein Fragebogen abgegeben. Zu Woche 193 liegen keine auswertbaren Erhebungen vor.

b: Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung)

Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; Std: Standardabweichung.

Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up) N=70<sup>a</sup></b>	
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscore</b>	
<b>MID 4 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (48,6)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	4,3 [3,0; 23,7]
<b>MID 9 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (40,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	11,0 [4,8; 29,2]
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala</b>	
<b>MID 2 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (38,6)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	11,2 [4,1; NE]
<b>MID 5 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (31,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	18,1 [5,7; NE]
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala</b>	
<b>MID 1 Punkt</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (40,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	9,9 [3,7; 26,4]
<b>MID 3 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (37,1)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	5,7 [3,2; NE]
<b>Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</b>	
<b>MID 2 Punkte</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	34 (48,6)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	4,8 [3,0; 25,1]
<b>MID 5 Punkte (Sensitivitätsanalyse)</b>	
Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (35,7)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] <sup>b</sup>	12,3 [3,2; NE]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b> <b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b> <b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b> <b>N=70<sup>a</sup></b>
<p>a: Für die Analyse werden nur die Patienten des ITT Analysis Sets mit PRO-Ausgangswert betrachtet.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.</p>	

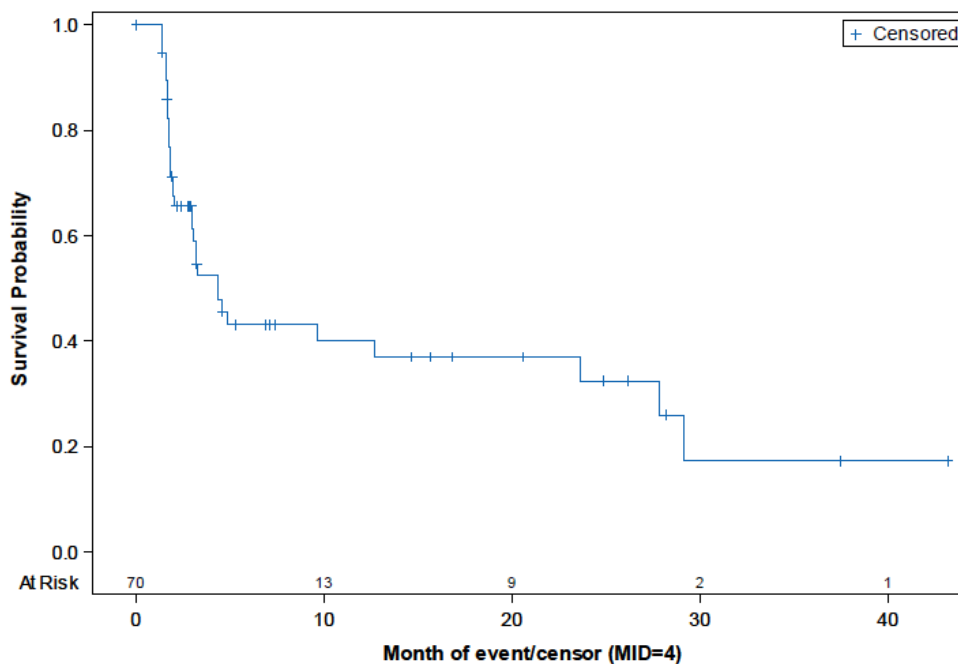


Abbildung 41 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 4 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

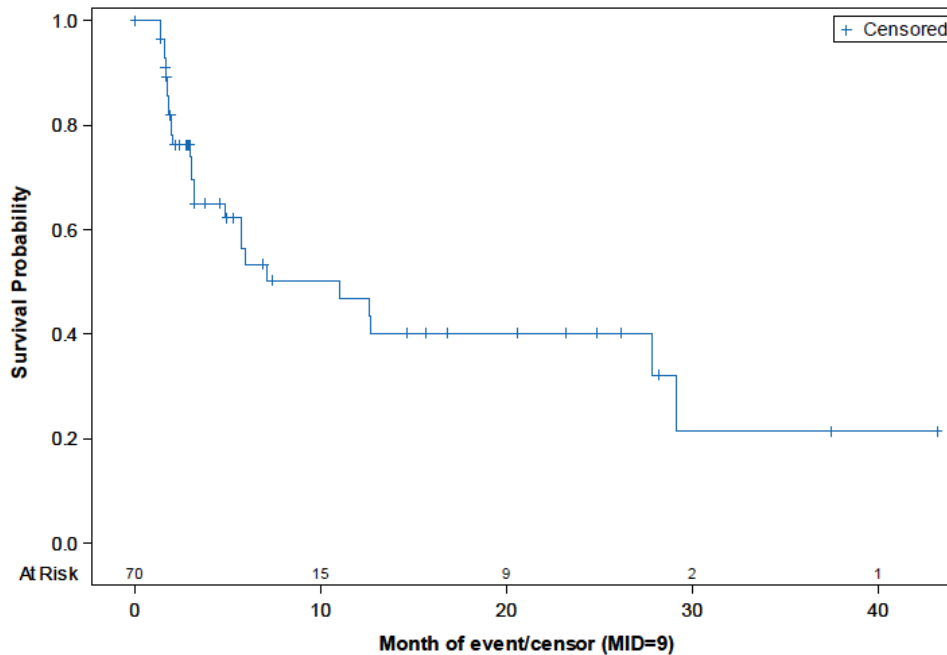


Abbildung 42 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores um 9 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

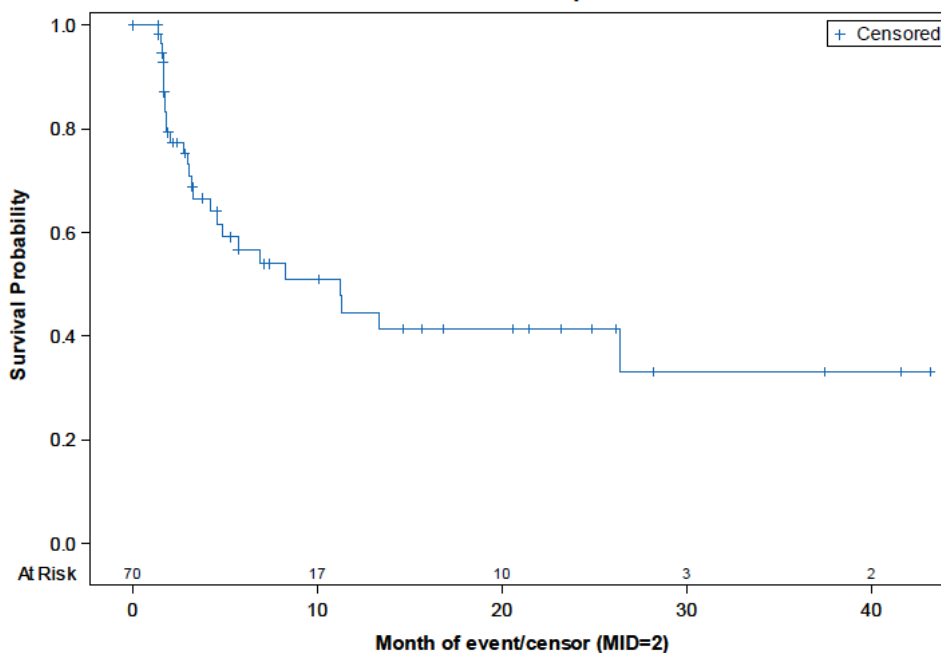


Abbildung 43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

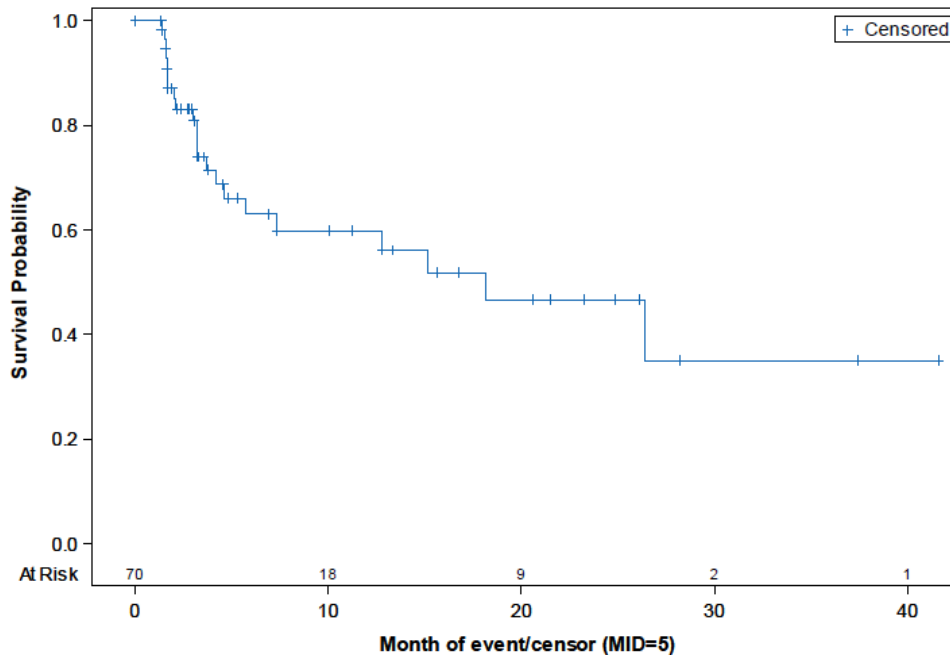


Abbildung 44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Subskala um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

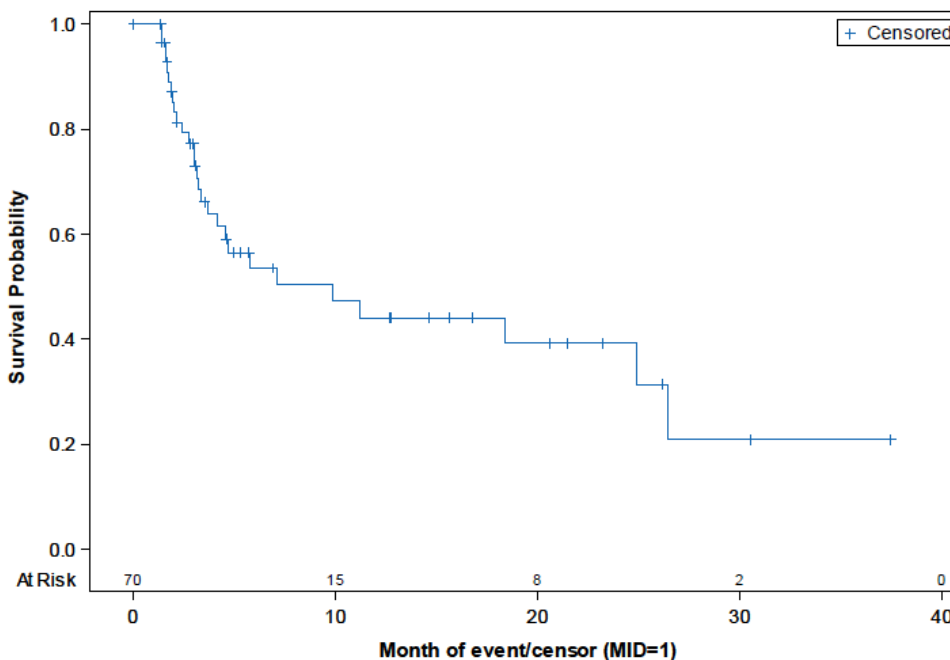


Abbildung 45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 1 Punkt (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

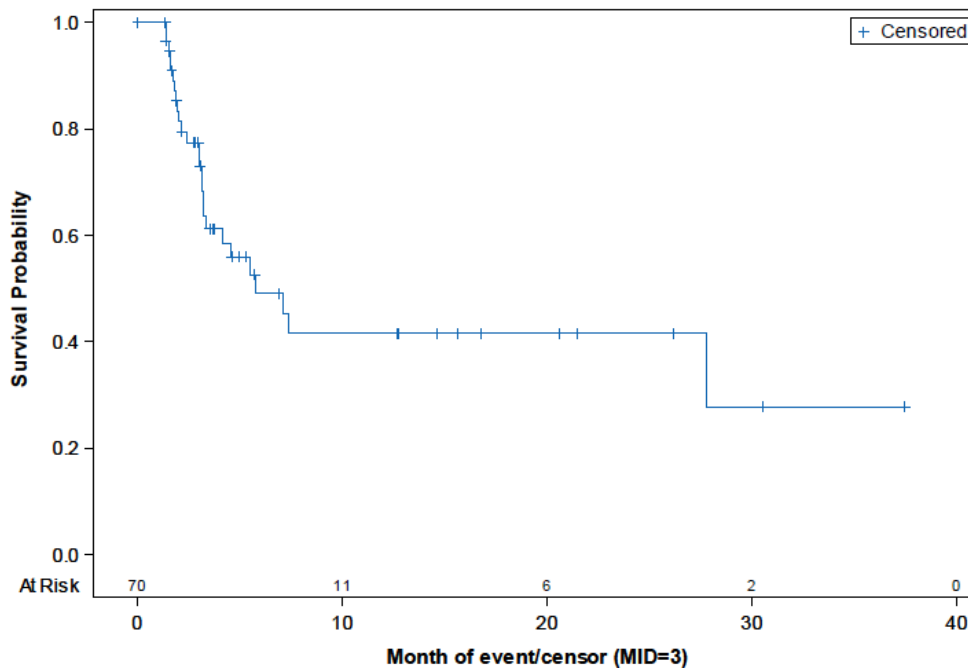


Abbildung 46 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Melanom Operationsskala um 3 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

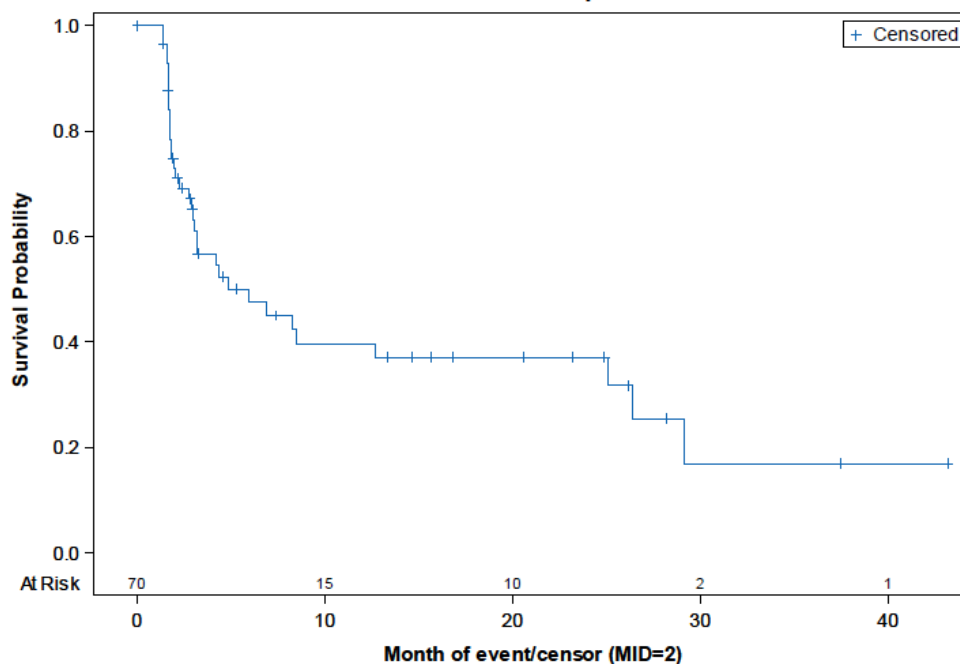


Abbildung 47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores um 2 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

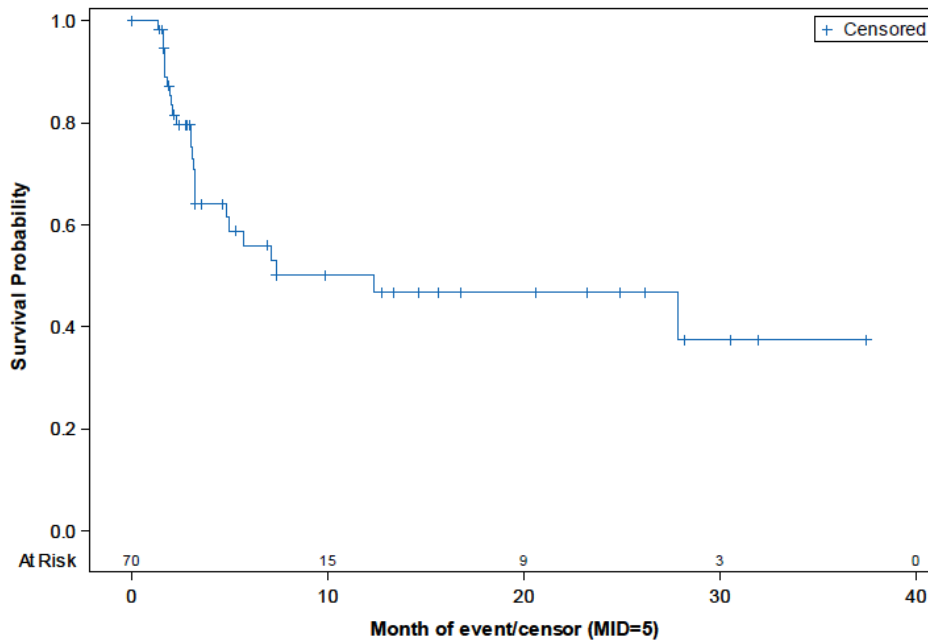


Abbildung 48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscores um 5 Punkte (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, Datenschnitt 14. September 2018, ITT-Population mit PRO-Ausgangswert)

Tabelle 4-151 (Anhang): Gründe für Nichtbeantwortung des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, ITT-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Patienten pro Visite <sup>a</sup>	Grund für Nichtbeantwortung	n (%)
<b>Gründe für Nichtbeantwortung des FACT-M</b>			
Ausgangswert	88	Tod	1 (1,1)
		Krankheitsprogress	9 (10,2)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	3 (3,4)
		Anderer Grund	5 (5,7)
Woche 7	69	UE	1 (1,4)
		Krankheitsprogress	8 (11,6)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (2,9)
		Anderer Grund	7 (10,1)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 13	52	UE	1 (1,9)
		Krankheitsprogress	5 (9,6)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (3,8)
		Anderer Grund	6 (11,5)
Woche 19	41	UE	1 (2,4)
		Krankheitsprogress	3 (7,3)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (2,4)
		Anderer Grund	7 (17,1)
Woche 25	35	UE	1 (2,9)
		Krankheitsprogress	1 (2,9)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (2,9)
		Anderer Grund	5 (14,3)
Woche 31	35	UE	4 (11,4)
		Krankheitsprogress	2 (5,7)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (5,7)
		Anderer Grund	7 (20,0)
Woche 37	31	UE	3 (9,7)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (6,5)
		Anderer Grund	7 (22,6)
Woche 43	28	UE	2 (7,1)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (3,6)
		Anderer Grund	4 (14,3)
Woche 49	27	UE	4 (14,8)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (7,4)
		Anderer Grund	5 (18,5)
Woche 55	22	UE	2 (9,1)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (4,5)
		Anderer Grund	3 (13,6)
Woche 61	19	UE	2 (10,5)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (5,3)
		Anderer Grund	6 (31,6)



	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 67	18	UE	2 (11,1)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (5,6)
		Anderer Grund	4 (22,2)
Woche 73	16	UE	2 (12,5)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (6,3)
		Anderer Grund	5 (31,3)
Woche 79	17	UE	1 (5,9)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (5,9)
		Anderer Grund	5 (29,4)
Woche 85	17	UE	2 (11,8)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (5,9)
		Anderer Grund	4 (23,5)
Woche 91	14	UE	2 (14,3)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (7,1)
		Anderer Grund	3 (21,4)
Woche 97	13	UE	1 (7,7)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (7,7)
		Anderer Grund	3 (23,1)
Woche 103	12	UE	1 (8,3)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (8,3)
		Anderer Grund	2 (16,7)
Woche 109	11	UE	1 (9,1)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (9,1)
		Anderer Grund	4 (36,4)
Woche 115	12	UE	1 (8,3)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (16,7)
		Anderer Grund	3 (25,0)
Woche 121	11	UE	1 (9,1)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (9,1)
		Anderer Grund	4 (36,4)

	<b>Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
Woche 127	10	UE	1 (10,0)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (10,0)
		Anderer Grund	4 (40,0)
Woche 133	10	UE	1 (10,0)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (10,0)
		Anderer Grund	4 (40,0)
Woche 139	8	UE	1 (12,5)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (12,5)
		Anderer Grund	3 (37,5)
Woche 145	7	UE	1 (14,3)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (14,3)
		Anderer Grund	3 (42,9)
Woche 151	6	Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (16,7)
		Anderer Grund	3 (50,0)
Woche 157	5	Anderer Grund	3 (60,0)
Woche 163	5	Anderer Grund	3 (60,0)
Woche 169	4	Anderer Grund	3 (75,0)
Woche 175	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 181	2	-	-
Woche 187	2	Anderer Grund	1 (50,0)
Woche 193 <sup>b</sup>	2	Anderer Grund	2 (100,0)
Woche 199	1	Anderer Grund	1 (100,0)
Woche 205	1	Anderer Grund	1 (100,0)
Letzte Bewertung vor EoT <sup>c</sup>	83	UE	5 (6,0)
		Tod	3 (3,6)
		Krankheitsprogress	19 (22,9)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	4 (4,8)
		Anderer Grund	5 (6,0)
EoT <sup>c</sup>	59	UE	4 (6,8)
		Tod	1 (1,7)
		Krankheitsprogress	19 (32,2)
		Einwilligungserklärung zurückgezogen	2 (3,4)

<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>			
<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>			
<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Patienten pro Visite<sup>a</sup></b>	<b>Grund für Nichtbeantwortung</b>	<b>n (%)</b>
		Anderer Grund	6 (10,2)

a: Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden.  
b: Zu Woche 193 wurde zwar ein Fragebogen abgegeben, dieser enthielt jedoch keine auswertbaren Erhebungen.  
c: Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung)  
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma;  
UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Anhang 4-I2-2: MMRM-Auswertung aller weiterer Skalen und Items

### Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung aller weiterer Skalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>			
<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>			
<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>			
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
<b>Körperliches Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	98	23,88 (4,17)	-
Woche 7	73	23,73 (4,31)	-1,22 [-2,07; -0,36]
Woche 13	56	24,66 (3,85)	-1,08 [-2,00; -0,17]
Woche 19	49	25,35 (2,94)	-0,82 [-1,79; 0,14]
Woche 25	42	25,57 (2,57)	-1,23 [-2,21; -0,26]
Woche 31	37	25,84 (2,44)	-0,72 [-1,75; 0,31]
Woche 37	39	25,51 (4,17)	-1,35 [-2,35; -0,34]
Woche 43	35	26,31 (1,91)	-0,59 [-1,63; 0,44]
Woche 49	29	25,79 (2,88)	-0,88 [-1,94; 0,18]
Woche 55	25	25,48 (3,19)	-1,42 [-2,57; -0,28]
Woche 61	25	26,20 (1,63)	-0,97 [-2,12; 0,17]
Woche 67	18	26,33 (1,94)	-1,31 [-2,58; -0,05]
Woche 73	16	26,88 (1,54)	-0,52 [-1,83; 0,80]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 79	12	26,42 (2,19)	-0,69 [-2,17; 0,80]
Woche 85	11	26,45 (1,81)	-0,55 [-1,99; 0,90]
Woche 91	8	26,88 (1,55)	-0,83 [-2,49; 0,83]
Woche 97	4	27,50 (0,58)	-0,40 [-2,74; 1,93]
Woche 103	3	26,33 (2,08)	-2,10 [-4,75; 0,56]
Woche 109	3	27,33 (0,58)	-0,38 [-2,34; 1,58]
Woche 115	2	26,50 (0,71)	-1,52 [-4,74; 1,70]
Woche 121	2	27,50 (0,71)	-0,52 [-3,74; 2,70]
Woche 127	1	28,00 (nb)	-0,61 [-5,07; 3,86]
Woche 133	1	28,00 (nb)	-0,61 [-5,07; 3,86]
Woche 139	1	28,00 (nb)	-0,61 [-5,07; 3,86]
Woche 145	1	28,00 (nb)	-0,61 [-5,07; 3,86]
Woche 151	1	27,00 (nb)	-1,61 [-6,07; 2,86]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-0,96 [-1,71; -0,20]; p=0,0128
<b>Soziales und Familiäres Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	98	21,89 (5,83)	-
Woche 7	73	22,12 (6,04)	-0,54 [-1,39; 0,31]
Woche 13	56	23,78 (4,38)	0,65 [-0,30; 1,60]
Woche 19	49	23,65 (4,38)	0,08 [-0,96; 1,13]
Woche 25	42	24,69 (3,91)	0,42 [-0,65; 1,50]
Woche 31	37	22,84 (5,61)	-0,83 [-2,00; 0,34]
Woche 37	39	24,53 (3,06)	0,60 [-0,52; 1,72]
Woche 43	35	24,25 (3,50)	0,20 [-0,98; 1,39]
Woche 49	29	24,58 (4,47)	-0,34 [-1,55; 0,88]
Woche 55	25	24,65 (3,73)	0,62 [-0,76; 2,00]
Woche 61	25	24,26 (3,89)	0,39 [-0,99; 1,76]
Woche 67	18	23,83 (4,32)	-0,41 [-2,00; 1,17]
Woche 73	16	22,90 (7,01)	-1,02 [-2,69; 0,64]
Woche 79	12	25,40 (3,45)	1,63 [-0,32; 3,58]
Woche 85	11	22,11 (5,09)	-1,45 [-3,33; 0,43]
Woche 91	8	22,88 (4,52)	0,00 [-2,23; 2,23]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 97	4	23,00 (5,23)	0,37 [-2,91; 3,65]
Woche 103	3	26,00 (1,00)	0,44 [-3,33; 4,21]
Woche 109	3	24,33 (3,06)	-1,02 [-3,72; 1,68]
Woche 115	2	27,00 (1,41)	2,59 [-2,02; 7,20]
Woche 121	2	23,92 (4,12)	-0,49 [-5,10; 4,12]
Woche 127	1	20,00 (nb)	-2,73 [-9,19; 3,74]
Woche 133	1	22,00 (nb)	-0,73 [-7,19; 5,74]
Woche 139	1	26,00 (nb)	3,27 [-3,19; 9,74]
Woche 145	1	24,00 (nb)	1,27 [-5,19; 7,74]
Woche 151	1	20,00 (nb)	-2,73 [-9,19; 3,74]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	0,14 [-0,45; 0,71]; p=0,6538
<b>Emotionales Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	98	17,71 (4,42)	-
Woche 7	73	19,05 (4,04)	0,47 [-0,22; 1,16]
Woche 13	56	20,27 (3,62)	0,72 [-0,03; 1,46]
Woche 19	49	20,92 (2,94)	1,31 [0,51; 2,11]
Woche 25	42	21,12 (2,92)	0,97 [0,16; 1,78]
Woche 31	37	20,73 (2,58)	0,87 [0,01; 1,73]
Woche 37	39	21,00 (3,86)	0,99 [0,15; 1,83]
Woche 43	35	21,29 (2,44)	1,09 [0,22; 1,96]
Woche 49	29	21,38 (2,32)	0,91 [0,02; 1,80]
Woche 55	25	21,20 (2,74)	0,73 [-0,25; 1,71]
Woche 61	25	21,68 (2,21)	1,18 [0,20; 2,16]
Woche 67	18	21,44 (2,15)	0,75 [-0,35; 1,84]
Woche 73	16	21,63 (2,55)	1,02 [-0,12; 2,16]
Woche 79	12	22,17 (1,75)	1,60 [0,29; 2,91]
Woche 85	11	20,09 (3,05)	0,05 [-1,22; 1,32]
Woche 91	8	21,63 (1,77)	1,57 [0,09; 3,05]
Woche 97	4	21,25 (0,50)	1,80 [-0,32; 3,92]
Woche 103	3	21,67 (0,58)	1,70 [-0,72; 4,12]
Woche 109	3	21,67 (1,15)	1,13 [-0,64; 2,89]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 115	2	23,00 (1,41)	1,78 [-1,16; 4,72]
Woche 121	2	22,00 (2,83)	0,78 [-2,16; 3,72]
Woche 127	1	22,00 (nb)	1,93 [-2,17; 6,03]
Woche 133	1	22,00 (nb)	1,93 [-2,17; 6,03]
Woche 139	1	22,00 (nb)	1,93 [-2,17; 6,03]
Woche 145	1	21,00 (nb)	0,93 [-3,17; 5,03]
Woche 151	1	23,00 (nb)	2,93 [-1,17; 7,03]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	1,05 [0,46; 1,63]; p=0,0005
<b>Funktionales Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	98	17,81 (6,97)	-
Woche 7	73	17,12 (7,01)	-1,94 [-3,00; -0,89]
Woche 13	56	19,43 (6,75)	-1,04 [-2,17; 0,10]
Woche 19	49	20,84 (6,21)	-0,36 [-1,57; 0,85]
Woche 25	42	21,31 (5,98)	-1,14 [-2,37; 0,09]
Woche 31	37	20,46 (5,44)	-1,64 [-2,94; -0,34]
Woche 37	39	21,56 (6,30)	-1,07 [-2,34; 0,19]
Woche 43	35	22,37 (5,58)	-0,37 [-1,68; 0,94]
Woche 49	29	21,55 (5,74)	-1,71 [-3,05; -0,37]
Woche 55	25	21,44 (6,18)	-1,21 [-2,69; 0,26]
Woche 61	25	21,80 (5,69)	-1,05 [-2,52; 0,43]
Woche 67	18	21,00 (6,70)	-2,70 [-4,35; -1,06]
Woche 73	16	22,38 (7,06)	-1,34 [-3,05; 0,37]
Woche 79	12	22,83 (4,45)	-0,72 [-2,68; 1,24]
Woche 85	11	20,55 (6,85)	-1,89 [-3,79; 0,01]
Woche 91	8	20,50 (7,21)	-2,40 [-4,61; -0,19]
Woche 97	4	20,75 (9,67)	-0,56 [-3,72; 2,59]
Woche 103	3	24,33 (4,04)	-1,48 [-5,08; 2,12]
Woche 109	3	22,00 (1,73)	-3,06 [-5,69; -0,43]
Woche 115	2	25,50 (3,54)	0,54 [-3,84; 4,91]
Woche 121	2	23,50 (2,12)	-1,46 [-5,84; 2,91]
Woche 127	1	22,00 (nb)	-0,21 [-6,30; 5,88]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 133	1	21,00 (nb)	-1,21 [-7,30; 4,88]
Woche 139	1	22,00 (nb)	-0,21 [-6,30; 5,88]
Woche 145	1	21,00 (nb)	-1,21 [-7,30; 4,88]
Woche 151	1	21,00 (nb)	-1,21 [-7,30; 4,88]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-1,11 [-1,98; -0,24]; p=0,0128
<b>FACT-M Gesamtscore</b>			
Ausgangswert	98	135,73 (23,31)	-
Woche 7	73	136,41 (22,72)	-4,02 [-7,71; -0,33]
Woche 13	56	144,34 (19,70)	-1,72 [-5,63; 2,19]
Woche 19	49	148,23 (17,56)	-0,36 [-4,48; 3,75]
Woche 25	42	151,25 (15,39)	-1,55 [-5,72; 2,61]
Woche 31	37	147,65 (15,32)	-3,44 [-7,80; 0,93]
Woche 37	38	150,25 (20,79)	-2,89 [-7,18; 1,39]
Woche 43	35	153,17 (13,89)	0,02 [-4,38; 4,42]
Woche 49	29	152,17 (15,88)	-2,21 [-6,68; 2,26]
Woche 55	25	150,49 (16,81)	-3,42 [-8,26; 1,41]
Woche 61	25	153,74 (12,75)	-1,33 [-6,16; 3,50]
Woche 67	18	152,78 (14,13)	-4,55 [-9,87; 0,77]
Woche 73	16	153,71 (15,40)	-2,59 [-8,10; 2,92]
Woche 79	12	156,49 (14,24)	1,56 [-4,66; 7,77]
Woche 85	11	148,56 (19,02)	-4,14 [-10,19; 1,91]
Woche 91	8	152,50 (14,48)	-2,71 [-9,66; 4,23]
Woche 97	4	153,00 (18,46)	0,04 [-9,69; 9,76]
Woche 103	3	160,67 (4,93)	-1,98 [-13,04; 9,07]
Woche 109	3	155,33 (3,51)	-4,72 [-12,90; 3,46]
Woche 115	2	164,00 (7,07)	3,26 [-10,11; 16,64]
Woche 121	2	159,42 (9,07)	-1,32 [-14,70; 12,06]
Woche 127	1	155,00 (nb)	-0,22 [-18,76; 18,32]
Woche 133	1	154,00 (nb)	-1,22 [-19,76; 17,32]
Woche 139	1	160,00 (nb)	4,78 [-13,76; 23,32]
Woche 145	1	155,00 (nb)	-0,22 [-18,76; 18,32]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 151	1	153,00 (nb)	-2,22 [-20,76; 16,32]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-1,84 [-5,08; 1,39]; p=0,2630
<b>Körperliche Funktion</b>			
Ausgangswert	98	16,64 (5,83)	-
Woche 7	73	15,92 (5,34)	-1,83 [-2,74; -0,93]
Woche 13	56	17,36 (5,41)	-1,72 [-2,67; -0,76]
Woche 19	49	18,86 (4,67)	-0,81 [-1,81; 0,20]
Woche 25	42	19,52 (4,12)	-1,34 [-2,36; -0,32]
Woche 31	37	19,00 (4,10)	-1,46 [-2,53; -0,40]
Woche 37	39	19,49 (4,15)	-1,48 [-2,52; -0,43]
Woche 43	35	20,29 (3,71)	-0,68 [-1,75; 0,40]
Woche 49	29	19,69 (4,19)	-1,48 [-2,58; -0,39]
Woche 55	25	19,12 (4,71)	-1,72 [-2,90; -0,54]
Woche 61	25	20,48 (2,83)	-1,05 [-2,24; 0,13]
Woche 67	18	20,39 (3,38)	-1,58 [-2,88; -0,29]
Woche 73	16	20,56 (3,37)	-1,37 [-2,71; -0,02]
Woche 79	12	20,58 (3,87)	-0,99 [-2,50; 0,52]
Woche 85	11	20,09 (3,99)	-0,98 [-2,45; 0,49]
Woche 91	8	20,38 (3,34)	-1,47 [-3,16; 0,22]
Woche 97	4	20,50 (3,87)	-0,67 [-3,03; 1,69]
Woche 103	3	20,67 (2,08)	-2,52 [-5,20; 0,16]
Woche 109	3	21,00 (1,00)	-1,91 [-3,89; 0,08]
Woche 115	2	22,00 (2,83)	-0,63 [-3,87; 2,61]
Woche 121	2	22,00 (1,41)	-0,63 [-3,87; 2,61]
Woche 127	1	21,00 (nb)	-0,24 [-4,73; 4,24]
Woche 133	1	20,00 (nb)	-1,24 [-5,73; 3,24]
Woche 139	1	21,00 (nb)	-0,24 [-4,73; 4,24]
Woche 145	1	21,00 (nb)	-0,24 [-4,73; 4,24]
Woche 151	1	21,00 (nb)	-0,24 [-4,73; 4,24]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-1,26 [-2,07; -0,45]; p=0,0024



	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Psychologischer Impact</b>			
Ausgangswert	98	18,15 (4,59)	-
Woche 7	73	19,47 (4,19)	0,44 [-0,27; 1,14]
Woche 13	56	20,57 (3,47)	0,57 [-0,20; 1,34]
Woche 19	49	21,16 (2,98)	1,16 [0,33; 1,99]
Woche 25	42	21,29 (2,84)	0,82 [-0,02; 1,66]
Woche 31	37	21,14 (2,62)	0,80 [-0,09; 1,70]
Woche 37	39	21,21 (4,23)	0,80 [-0,07; 1,66]
Woche 43	35	21,74 (2,24)	1,13 [0,22; 2,03]
Woche 49	29	21,55 (2,54)	0,89 [-0,04; 1,81]
Woche 55	25	21,64 (2,96)	0,75 [-0,27; 1,77]
Woche 61	25	21,88 (2,05)	1,00 [-0,02; 2,02]
Woche 67	18	21,83 (2,09)	0,71 [-0,43; 1,86]
Woche 73	16	22,25 (2,11)	1,26 [0,06; 2,45]
Woche 79	12	22,42 (1,56)	1,38 [0,00; 2,75]
Woche 85	11	20,64 (2,73)	0,01 [-1,32; 1,34]
Woche 91	8	22,25 (1,28)	1,83 [0,27; 3,38]
Woche 97	4	21,50 (1,29)	1,57 [-0,66; 3,81]
Woche 103	3	21,33 (0,58)	1,12 [-1,43; 3,67]
Woche 109	3	22,67 (1,15)	1,13 [-0,73; 2,98]
Woche 115	2	23,00 (1,41)	1,10 [-2,00; 4,21]
Woche 121	2	22,50 (2,12)	0,60 [-2,50; 3,71]
Woche 127	1	22,00 (nb)	1,22 [-3,11; 5,55]
Woche 133	1	22,00 (nb)	1,22 [-3,11; 5,55]
Woche 139	1	22,00 (nb)	1,22 [-3,11; 5,55]
Woche 145	1	21,00 (nb)	0,22 [-4,11; 4,55]
Woche 151	1	23,00 (nb)	2,22 [-2,11; 6,55]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	0,98 [0,39; 1,58]; p=0,0012

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
<p>a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (N=85) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.</p> <p>b: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.</p> <p>Abkürzungen: FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung.</p>			

Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Auswertungen zur Symptomatik Schmerz und Fatigue – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B, Patienten ohne Vorbehandlung, PRO-Population)

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Symptomatik Schmerz</b>			
<i>Item „Ich habe Schmerzen“</i>			
Ausgangswert	98	0,84 (0,87)	-
Woche 7	73	0,74 (0,94)	-0,08 [-0,25; 0,08]
Woche 13	56	0,45 (0,74)	0,15 [-0,04; 0,33]
Woche 19	49	0,47 (0,62)	0,15 [-0,06; 0,35]
Woche 25	42	0,52 (0,97)	-0,03 [-0,24; 0,17]
Woche 31	37	0,32 (0,63)	0,24 [0,01; 0,46]
Woche 37	39	0,41 (0,68)	0,15 [-0,06; 0,37]
Woche 43	35	0,31 (0,58)	0,19 [-0,04; 0,42]
Woche 49	29	0,48 (0,74)	0,08 [-0,16; 0,31]
Woche 55	25	0,48 (0,82)	-0,01 [-0,28; 0,26]
Woche 61	25	0,36 (0,49)	0,16 [-0,11; 0,42]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 67	18	0,56 (0,98)	-0,16 [-0,46; 0,15]
Woche 73	16	0,44 (0,63)	0,05 [-0,27; 0,37]
Woche 79	12	0,33 (0,49)	0,21 [-0,17; 0,58]
Woche 85	11	0,45 (0,52)	0,17 [-0,19; 0,54]
Woche 91	8	0,63 (1,06)	-0,10 [-0,53; 0,33]
Woche 97	4	0,25 (0,50)	0,08 [-0,55; 0,71]
Woche 103	3	0,00 (0,00)	0,20 [-0,53; 0,93]
Woche 109	3	0,33 (0,58)	0,31 [-0,21; 0,83]
Woche 115	2	1,00 (1,41)	-0,31 [-1,20; 0,58]
Woche 121	2	0,50 (0,71)	0,19 [-0,70; 1,08]
Woche 127	1	0,00 (nb)	0,11 [-1,14; 1,35]
Woche 133	1	0,00 (nb)	0,11 [-1,14; 1,35]
Woche 139	1	0,00 (nb)	0,11 [-1,14; 1,35]
Woche 145	1	0,00 (nb)	0,11 [-1,14; 1,35]
Woche 151	1	0,00 (nb)	0,11 [-1,14; 1,35]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	0,09 [-0,03; 0,21]; p=0,1389
<b>Item „Ich habe Schmerzen an meiner Melanom- oder Operationsstelle“</b>			
Ausgangswert	98	0,74 (0,94)	-
Woche 7	73	0,59 (1,04)	-0,01 [-0,18; 0,17]
Woche 13	56	0,41 (0,80)	-0,06 [-0,25; 0,13]
Woche 19	49	0,31 (0,80)	0,05 [-0,16; 0,26]
Woche 25	42	0,17 (0,54)	0,15 [-0,06; 0,36]
Woche 31	37	0,24 (0,60)	0,14 [-0,09; 0,36]
Woche 37	38	0,45 (0,98)	-0,06 [-0,28; 0,16]
Woche 43	35	0,29 (0,75)	0,12 [-0,10; 0,35]
Woche 49	29	0,17 (0,38)	0,20 [-0,03; 0,43]
Woche 55	25	0,08 (0,28)	0,20 [-0,06; 0,45]
Woche 61	25	0,12 (0,33)	0,17 [-0,08; 0,43]
Woche 67	18	0,28 (0,46)	0,04 [-0,25; 0,32]
Woche 73	16	0,25 (0,58)	0,02 [-0,28; 0,32]
Woche 79	12	0,33 (0,65)	-0,06 [-0,40; 0,29]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 85	11	0,00 (0,00)	0,23 [-0,10; 0,57]
Woche 91	8	0,13 (0,35)	0,20 [-0,19; 0,59]
Woche 97	4	0,00 (0,00)	0,23 [-0,33; 0,79]
Woche 103	4	0,00 (0,00)	0,30 [-0,26; 0,86]
Woche 109	3	1,00 (1,00)	-0,27 [-0,74; 0,19]
Woche 115	2	0,00 (0,00)	0,31 [-0,46; 1,09]
Woche 121	2	0,00 (0,00)	0,31 [-0,46; 1,09]
Woche 127	1	0,00 (nb)	0,26 [-0,82; 1,35]
Woche 133	1	0,00 (nb)	0,26 [-0,82; 1,35]
Woche 139	1	0,00 (nb)	0,26 [-0,82; 1,35]
Woche 145	1	0,00 (nb)	0,26 [-0,82; 1,35]
Woche 151	1	0,00 (nb)	0,26 [-0,82; 1,35]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	0,09 [-0,06; 0,24]; p=0,2407
<b>Item „Ich habe Schmerzen in meinen Knochen“</b>			
Ausgangswert	98	0,39 (0,78)	-
Woche 7	73	0,49 (0,82)	-0,05 [-0,23; 0,13]
Woche 13	56	0,54 (0,87)	-0,17 [-0,37; 0,03]
Woche 19	49	0,39 (0,70)	-0,01 [-0,22; 0,21]
Woche 25	42	0,36 (0,66)	-0,06 [-0,27; 0,16]
Woche 31	37	0,41 (0,83)	-0,08 [-0,31; 0,14]
Woche 37	38	0,50 (0,98)	-0,16 [-0,38; 0,07]
Woche 43	35	0,46 (0,89)	-0,10 [-0,33; 0,13]
Woche 49	29	0,62 (1,08)	-0,18 [-0,42; 0,05]
Woche 55	25	0,60 (1,04)	-0,21 [-0,47; 0,05]
Woche 61	25	0,48 (0,87)	-0,15 [-0,41; 0,11]
Woche 67	18	0,44 (0,70)	-0,30 [-0,59; -0,01]
Woche 73	16	0,13 (0,34)	0,10 [-0,20; 0,40]
Woche 79	12	0,50 (0,90)	0,05 [-0,29; 0,40]
Woche 85	11	0,55 (0,82)	0,01 [-0,32; 0,34]
Woche 91	8	0,38 (0,52)	-0,33 [-0,71; 0,06]
Woche 97	4	0,00 (0,00)	0,06 [-0,49; 0,61]

	<b>Patienten ohne Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B</b>		
	<b>Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt</b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>a</sup></b>
Woche 103	4	0,00 (0,00)	0,13 [-0,42; 0,68]
Woche 109	3	0,33 (0,58)	-0,12 [-0,58; 0,35]
Woche 115	2	0,50 (0,71)	-0,44 [-1,21; 0,32]
Woche 121	2	0,00 (0,00)	0,06 [-0,71; 0,82]
Woche 127	1	0,00 (nb)	-0,08 [-1,14; 0,99]
Woche 133	1	0,00 (nb)	-0,08 [-1,14; 0,99]
Woche 139	1	0,00 (nb)	-0,08 [-1,14; 0,99]
Woche 145	1	0,00 (nb)	-0,08 [-1,14; 0,99]
Woche 151	1	0,00 (nb)	-0,08 [-1,14; 0,99]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	-0,08 [-0,24; 0,08]; p=0,3144
<b>Item „Die Bewegung meines geschwollenen Bereichs ist schmerzhaft“</b>			
Ausgangswert	97	0,65 (0,99)	-
Woche 7	73	0,53 (1,08)	0,00 [-0,16; 0,16]
Woche 13	56	0,38 (0,70)	-0,02 [-0,20; 0,15]
Woche 19	48	0,25 (0,56)	0,07 [-0,12; 0,25]
Woche 25	41	0,07 (0,35)	0,24 [0,05; 0,43]
Woche 31	37	0,08 (0,36)	0,23 [0,03; 0,43]
Woche 37	38	0,24 (0,75)	0,11 [-0,09; 0,31]
Woche 43	35	0,06 (0,24)	0,31 [0,11; 0,51]
Woche 49	29	0,07 (0,26)	0,22 [0,02; 0,43]
Woche 55	25	0,08 (0,28)	0,21 [-0,01; 0,44]
Woche 61	25	0,16 (0,47)	0,20 [-0,03; 0,43]
Woche 67	18	0,33 (0,69)	0,02 [-0,23; 0,28]
Woche 73	16	0,19 (0,40)	0,09 [-0,18; 0,35]
Woche 79	12	0,17 (0,39)	0,08 [-0,22; 0,39]
Woche 85	11	0,09 (0,30)	0,16 [-0,14; 0,45]
Woche 91	8	0,38 (0,74)	-0,01 [-0,35; 0,33]
Woche 97	4	0,00 (0,00)	0,19 [-0,30; 0,67]
Woche 103	4	0,50 (1,00)	-0,16 [-0,65; 0,33]
Woche 109	3	0,67 (1,15)	-0,05 [-0,46; 0,36]
Woche 115	2	0,00 (0,00)	0,58 [-0,10; 1,26]

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
Woche 121	2	1,00 (1,41)	-0,42 [-1,10; 0,26]
Woche 127	1	0,00 (nb)	0,37 [-0,58; 1,32]
Woche 133	1	0,00 (nb)	0,37 [-0,58; 1,32]
Woche 139	1	0,00 (nb)	0,37 [-0,58; 1,32]
Woche 145	1	1,00 (nb)	-0,63 [-1,58; 0,32]
Woche 151	1	0,00 (nb)	0,37 [-0,58; 1,32]
Gesamt <sup>b</sup>	-	-	0,13 [-0,01; 0,27]; p=0,0718
<b>Symptomatik Fatigue</b>			
<i>Item „Ich fühle Müdigkeit“</i>			
Ausgangswert	98	0,87 (1,06)	-
Woche 7	73	1,04 (0,98)	-0,43 [-0,63; -0,23]
Woche 13	56	1,00 (1,06)	-0,49 [-0,71; -0,27]
Woche 19	49	0,90 (1,03)	-0,42 [-0,65; -0,18]
Woche 25	42	0,74 (0,94)	-0,40 [-0,64; -0,16]
Woche 31	37	0,81 (0,84)	-0,48 [-0,73; -0,22]
Woche 37	38	0,71 (0,98)	-0,50 [-0,75; -0,25]
Woche 43	35	0,43 (0,70)	-0,20 [-0,46; 0,05]
Woche 49	29	0,59 (0,78)	-0,29 [-0,55; -0,03]
Woche 55	25	0,92 (1,04)	-0,64 [-0,93; -0,35]
Woche 61	25	0,44 (0,51)	-0,41 [-0,70; -0,12]
Woche 67	18	0,50 (0,62)	-0,49 [-0,82; -0,17]
Woche 73	16	0,31 (0,60)	-0,26 [-0,60; 0,08]
Woche 79	12	0,67 (0,65)	-0,60 [-1,00; -0,21]
Woche 85	11	0,45 (0,52)	-0,26 [-0,63; 0,12]
Woche 91	8	0,13 (0,35)	-0,34 [-0,78; 0,11]
Woche 97	4	0,25 (0,50)	-0,18 [-0,81; 0,46]
Woche 103	4	0,25 (0,50)	-0,28 [-0,92; 0,36]
Woche 109	3	0,33 (0,58)	-0,31 [-0,84; 0,22]
Woche 115	2	0,00 (0,00)	-0,17 [-1,06; 0,71]
Woche 121	2	0,00 (0,00)	-0,17 [-1,06; 0,71]
Woche 127	1	0,00 (nb)	-0,14 [-1,38; 1,09]

	Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil B Datenschnitt 02. Mai 2019 (15-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>
Woche 133	1	0,00 (nb)	-0,14 [-1,38; 1,09]
Woche 139	1	0,00 (nb)	-0,14 [-1,38; 1,09]
Woche 145	1	1,00 (nb)	-1,14 [-2,38; 0,09]
Woche 151	1	0,00 (nb)	-0,14 [-1,38; 1,09]
Gesamt <sup>b</sup>			-0,37 [-0,54; -0,21]; p<0,0001

a: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population („Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Scherzen an meiner Melanom- oder Operationsstelle“, „Ich habe Schmerzen in meinen Knochen“, „Ich fühle Müdigkeit“: N=85; „Die Bewegung meines geschwollenen Bereichs ist schmerzhaft“: N=84) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik.

b: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung.

### Patienten mit Vorbehandlung

Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert – MMRM-Auswertung aller weiterer Skalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Körperliches Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	70	21,83 (5,69)	-
Woche 7	51	21,35 (5,40)	-1,28 [-2,34; -0,22]
Woche 13	38	22,53 (4,23)	-1,43 [-2,53; -0,34]
Woche 19	29	22,24 (5,30)	-1,02 [-2,23; 0,19]
Woche 25	27	23,37 (3,53)	-0,92 [-2,16; 0,32]

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
Woche 31	20	23,70 (5,10)	-1,06 [-2,39; 0,27]
Woche 37	19	23,89 (3,87)	-0,22 [-1,59; 1,15]
Woche 43	21	23,67 (3,65)	-0,56 [-1,86; 0,75]
Woche 49	16	22,81 (4,81)	-1,27 [-2,71; 0,16]
Woche 55	16	22,06 (4,11)	-1,79 [-3,23; -0,35]
Woche 61	10	21,80 (4,71)	-0,85 [-2,42; 0,72]
Woche 67	11	23,91 (3,24)	-0,37 [-1,94; 1,20]
Woche 73	8	22,75 (3,33)	-0,99 [-2,66; 0,67]
Woche 79	10	23,80 (3,36)	-0,20 [-1,87; 1,46]
Woche 85	10	23,50 (3,89)	-0,15 [-1,81; 1,51]
Woche 91	8	23,63 (2,26)	-0,25 [-1,91; 1,41]
Woche 97	8	24,00 (3,59)	-0,77 [-2,57; 1,02]
Woche 103	8	23,63 (3,02)	-0,75 [-2,55; 1,04]
Woche 109	5	23,80 (3,63)	-0,33 [-2,47; 1,82]
Woche 115	6	22,67 (3,78)	-1,67 [-3,67; 0,33]
Woche 121	5	22,00 (5,48)	-2,23 [-4,38; -0,09]
Woche 127	4	21,25 (2,75)	-1,38 [-3,73; 0,97]
Woche 133	4	22,50 (3,00)	-0,36 [-2,71; 1,99]
Woche 139	3	21,33 (2,89)	-1,55 [-4,20; 1,10]
Woche 145	2	21,00 (4,24)	-0,86 [-4,03; 2,31]
Woche 151	2	23,50 (2,12)	1,64 [-1,53; 4,81]
Woche 157	2	22,50 (3,54)	0,64 [-2,53; 3,81]
Woche 163	2	21,50 (4,95)	-1,46 [-4,62; 1,70]
Woche 169	1	18,00 (nb)	-2,06 [-6,41; 2,29]
Woche 175	1	19,00 (nb)	-1,06 [-5,41; 3,29]
Woche 181	2	20,00 (4,24)	-1,86 [-5,03; 1,31]
Woche 187	1	25,00 (nb)	1,34 [-3,04; 5,72]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-1,12 [-2,07; -0,16]; p=0,0217
<b>Soziales und Familiäres Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	70	22,35 (5,04)	-
Woche 7	51	21,24 (5,89)	-1,28 [-2,50; -0,06]



	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 13	38	21,22 (4,90)	-1,81 [-3,07; -0,55]
Woche 19	29	22,69 (4,02)	-0,88 [-2,30; 0,54]
Woche 25	27	23,14 (4,37)	-0,74 [-2,20; 0,72]
Woche 31	20	22,25 (4,32)	-1,48 [-3,07; 0,10]
Woche 37	19	22,91 (3,44)	-1,51 [-3,15; 0,12]
Woche 43	21	21,48 (4,81)	-2,32 [-3,87; -0,77]
Woche 49	16	21,14 (5,42)	-3,04 [-4,77; -1,31]
Woche 55	16	21,73 (4,98)	-2,36 [-4,09; -0,63]
Woche 61	10	22,25 (2,88)	-2,17 [-4,08; -0,27]
Woche 67	11	21,94 (4,31)	-2,36 [-4,27; -0,45]
Woche 73	8	22,63 (2,51)	-2,66 [-4,70; -0,62]
Woche 79	10	22,17 (2,91)	-2,63 [-4,67; -0,59]
Woche 85	10	21,50 (4,81)	-2,91 [-4,95; -0,87]
Woche 91	8	23,73 (2,61)	-2,16 [-4,20; -0,12]
Woche 97	8	23,38 (3,12)	-1,63 [-3,85; 0,59]
Woche 103	8	22,23 (3,84)	-3,23 [-5,45; -1,01]
Woche 109	5	21,03 (10,91)	-4,64 [-7,32; -1,97]
Woche 115	6	22,56 (3,74)	-2,60 [-5,09; -0,12]
Woche 121	5	21,77 (7,44)	-3,30 [-5,98; -0,62]
Woche 127	4	22,13 (2,59)	-2,37 [-5,32; 0,58]
Woche 133	4	22,25 (3,32)	-3,05 [-6,00; -0,10]
Woche 139	3	18,00 (5,33)	-5,41 [-8,75; -2,06]
Woche 145	2	22,75 (2,47)	-1,65 [-5,68; 2,37]
Woche 151	2	21,00 (0,00)	-3,40 [-7,43; 0,62]
Woche 157	2	21,00 (0,00)	-3,40 [-7,43; 0,62]
Woche 163	2	20,00 (1,41)	-4,21 [-8,22; -0,20]
Woche 169	1	19,83 (nb)	-3,95 [-9,50; 1,60]
Woche 175	1	18,67 (nb)	-5,11 [-10,66; 0,44]
Woche 181	2	19,50 (2,12)	-4,90 [-8,93; -0,88]
Woche 187	1	23,33 (nb)	-1,69 [-7,28; 3,90]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-1,52 [-2,54; -0,50]; p=0,0035

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Emotionales Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	70	17,49 (4,56)	-
Woche 7	51	18,16 (4,53)	0,29 [-0,61; 1,19]
Woche 13	38	18,97 (3,58)	0,09 [-0,85; 1,03]
Woche 19	29	18,10 (4,29)	-0,12 [-1,18; 0,94]
Woche 25	27	19,41 (3,46)	0,56 [-0,54; 1,66]
Woche 31	20	19,55 (3,19)	0,15 [-1,05; 1,34]
Woche 37	19	19,68 (2,98)	0,93 [-0,31; 2,16]
Woche 43	21	19,38 (3,94)	0,65 [-0,51; 1,82]
Woche 49	16	18,13 (4,67)	-0,13 [-1,44; 1,17]
Woche 55	16	18,19 (4,72)	-0,22 [-1,53; 1,09]
Woche 61	10	17,50 (3,89)	0,45 [-1,00; 1,89]
Woche 67	11	18,82 (2,79)	0,84 [-0,61; 2,28]
Woche 73	8	19,25 (2,31)	1,00 [-0,55; 2,54]
Woche 79	10	19,60 (1,65)	0,90 [-0,64; 2,44]
Woche 85	10	20,10 (3,07)	1,56 [0,02; 3,10]
Woche 91	8	20,50 (2,56)	1,66 [0,12; 3,20]
Woche 97	8	19,88 (1,96)	0,94 [-0,74; 2,62]
Woche 103	8	19,00 (3,34)	-0,16 [-1,83; 1,52]
Woche 109	5	19,80 (2,17)	0,90 [-1,13; 2,93]
Woche 115	6	19,33 (2,25)	0,61 [-1,27; 2,49]
Woche 121	5	17,80 (3,11)	-0,47 [-2,50; 1,56]
Woche 127	4	18,50 (3,87)	-0,66 [-2,90; 1,57]
Woche 133	4	18,75 (3,10)	-0,14 [-2,37; 2,10]
Woche 139	3	16,67 (1,15)	-2,41 [-4,95; 0,13]
Woche 145	2	18,50 (3,54)	-1,38 [-4,43; 1,68]
Woche 151	2	20,50 (3,54)	0,62 [-2,43; 3,68]
Woche 157	2	20,50 (3,54)	0,62 [-2,43; 3,68]
Woche 163	2	16,00 (0,00)	-1,39 [-4,43; 1,66]
Woche 169	1	17,00 (nb)	-1,40 [-5,61; 2,82]
Woche 175	1	17,00 (nb)	-1,40 [-5,61; 2,82]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 181	2	19,50 (3,54)	-0,38 [-3,43; 2,68]
Woche 187	1	20,00 (nb)	-1,36 [-5,61; 2,89]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	0,36 [-0,42; 1,14]; p=0,3627
<b>Funktionales Wohlbefinden</b>			
Ausgangswert	70	16,56 (6,37)	-
Woche 7	51	16,55 (6,22)	-0,06 [-1,26; 1,15]
Woche 13	38	16,32 (5,30)	-0,81 [-2,06; 0,44]
Woche 19	29	16,45 (6,48)	-0,39 [-1,80; 1,03]
Woche 25	27	18,56 (5,50)	0,59 [-0,87; 2,06]
Woche 31	20	19,05 (5,00)	-0,04 [-1,64; 1,55]
Woche 37	19	18,21 (5,33)	0,09 [-1,56; 1,73]
Woche 43	21	17,10 (5,54)	-0,34 [-1,90; 1,22]
Woche 49	16	17,38 (6,06)	-0,38 [-2,12; 1,36]
Woche 55	16	16,81 (5,29)	-0,93 [-2,67; 0,82]
Woche 61	10	15,70 (5,95)	-0,54 [-2,47; 1,38]
Woche 67	11	17,91 (4,37)	0,49 [-1,44; 2,42]
Woche 73	8	18,13 (5,11)	-0,10 [-2,16; 1,97]
Woche 79	10	18,10 (5,53)	-0,32 [-2,38; 1,74]
Woche 85	10	18,10 (4,91)	0,43 [-1,63; 2,49]
Woche 91	8	20,38 (3,20)	0,93 [-1,13; 2,99]
Woche 97	8	20,00 (3,55)	0,22 [-2,03; 2,46]
Woche 103	8	18,88 (4,16)	-0,48 [-2,72; 1,77]
Woche 109	5	18,60 (6,80)	-0,87 [-3,59; 1,84]
Woche 115	6	18,17 (3,97)	-0,79 [-3,30; 1,73]
Woche 121	5	16,80 (6,42)	-2,53 [-5,24; 0,19]
Woche 127	4	15,00 (5,16)	-2,75 [-5,74; 0,24]
Woche 133	4	16,75 (2,99)	-2,34 [-5,33; 0,65]
Woche 139	3	15,67 (4,16)	-2,21 [-5,61; 1,18]
Woche 145	2	20,00 (4,24)	0,91 [-3,18; 4,99]
Woche 151	2	19,00 (2,83)	-0,09 [-4,18; 3,99]
Woche 157	2	18,50 (4,95)	-0,59 [-4,68; 3,49]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 163	2	18,00 (4,24)	-1,74 [-5,81; 2,33]
Woche 169	1	16,00 (nb)	-2,65 [-8,29; 3,00]
Woche 175	1	14,00 (nb)	-4,65 [-10,29; 1,00]
Woche 181	2	19,50 (2,12)	0,41 [-3,68; 4,49]
Woche 187	1	20,00 (nb)	0,46 [-5,22; 6,15]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,24 [-1,25; 0,78]; p=0,6504
<b>FACT-M Gesamtscore</b>			
Ausgangswert	70	128,74 (25,24)	-
Woche 7	51	127,59 (22,88)	-3,02 [-7,21; 1,17]
Woche 13	38	130,48 (18,96)	-4,58 [-8,92; -0,24]
Woche 19	29	131,03 (23,37)	-2,24 [-7,09; 2,61]
Woche 25	27	138,36 (17,95)	0,77 [-4,22; 5,76]
Woche 31	20	138,40 (21,56)	-1,95 [-7,34; 3,44]
Woche 37	19	138,39 (19,63)	0,97 [-4,58; 6,51]
Woche 43	21	134,73 (19,63)	-1,87 [-7,15; 3,41]
Woche 49	16	131,95 (23,00)	-3,80 [-9,65; 2,05]
Woche 55	16	129,42 (21,33)	-6,19 [-12,04; -0,33]
Woche 61	10	127,05 (22,43)	-2,55 [-8,96; 3,86]
Woche 67	11	134,39 (16,60)	0,00 [-6,41; 6,42]
Woche 73	8	134,88 (16,84)	-2,81 [-9,64; 4,02]
Woche 79	10	136,67 (16,85)	-1,69 [-8,52; 5,13]
Woche 85	10	135,10 (18,60)	-0,22 [-7,04; 6,60]
Woche 91	8	142,35 (11,45)	2,23 [-4,59; 9,05]
Woche 97	8	142,25 (12,71)	-0,80 [-8,19; 6,60]
Woche 103	8	137,60 (15,32)	-4,08 [-11,48; 3,31]
Woche 109	5	137,03 (23,52)	-4,95 [-13,81; 3,91]
Woche 115	6	134,89 (15,73)	-5,20 [-13,44; 3,04]
Woche 121	5	129,17 (25,72)	-11,25 [-20,12; -2,39]
Woche 127	4	128,63 (15,26)	-7,56 [-17,30; 2,18]
Woche 133	4	133,75 (10,32)	-5,13 [-14,86; 4,60]
Woche 139	3	121,33 (15,17)	-14,54 [-25,55; -3,52]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 145	2	133,75 (19,45)	-5,13 [-18,34; 8,08]
Woche 151	2	139,50 (12,02)	0,62 [-12,59; 13,83]
Woche 157	2	138,50 (14,85)	-0,38 [-13,59; 12,83]
Woche 163	2	127,00 (5,66)	-9,93 [-23,09; 3,23]
Woche 169	1	123,83 (nb)	-9,40 [-27,57; 8,77]
Woche 175	1	121,67 (nb)	-11,57 [-29,74; 6,60]
Woche 181	2	132,50 (10,61)	-6,38 [-19,59; 6,83]
Woche 187	1	146,33 (nb)	1,81 [-16,49; 20,10]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-2,74 [-6,45; 0,97]; p=0,1476
<b>Körperliche Funktion</b>			
Ausgangswert	70	15,20 (5,73)	-
Woche 7	51	14,18 (5,53)	-1,31 [-2,39; -0,23]
Woche 13	38	14,82 (5,11)	-1,69 [-2,81; -0,57]
Woche 19	29	14,90 (5,79)	-0,84 [-2,12; 0,44]
Woche 25	27	17,11 (4,43)	0,02 [-1,29; 1,34]
Woche 31	20	17,20 (4,74)	-0,80 [-2,24; 0,65]
Woche 37	19	16,42 (4,63)	-0,53 [-2,02; 0,96]
Woche 43	21	16,10 (4,05)	-0,67 [-2,08; 0,74]
Woche 49	16	16,63 (4,88)	-0,32 [-1,90; 1,26]
Woche 55	16	14,69 (4,91)	-1,96 [-3,55; -0,38]
Woche 61	10	14,40 (5,50)	-1,02 [-2,77; 0,73]
Woche 67	11	15,91 (3,27)	-0,80 [-2,56; 0,95]
Woche 73	8	16,25 (4,50)	-0,91 [-2,79; 0,96]
Woche 79	10	17,10 (4,89)	-0,11 [-1,98; 1,77]
Woche 85	10	16,30 (4,22)	-0,20 [-2,07; 1,67]
Woche 91	8	17,75 (3,54)	0,40 [-1,47; 2,27]
Woche 97	8	18,13 (3,23)	-0,29 [-2,34; 1,75]
Woche 103	8	17,38 (3,96)	-0,30 [-2,34; 1,74]
Woche 109	5	17,40 (3,91)	-0,55 [-3,02; 1,93]
Woche 115	6	15,83 (4,45)	-1,74 [-4,03; 0,56]
Woche 121	5	15,40 (6,27)	-2,71 [-5,18; -0,23]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 127	4	13,00 (2,94)	-2,74 [-5,47; -0,01]
Woche 133	4	14,25 (4,65)	-2,37 [-5,10; 0,36]
Woche 139	3	13,67 (1,15)	-2,63 [-5,73; 0,47]
Woche 145	2	14,50 (3,54)	-1,49 [-5,22; 2,25]
Woche 151	2	16,50 (2,12)	0,51 [-3,22; 4,25]
Woche 157	2	15,50 (3,54)	-0,49 [-4,22; 3,25]
Woche 163	2	15,50 (4,95)	-2,53 [-6,26; 1,19]
Woche 169	1	13,00 (nb)	-2,62 [-7,79; 2,55]
Woche 175	1	11,00 (nb)	-4,62 [-9,79; 0,55]
Woche 181	2	15,50 (3,54)	-0,49 [-4,22; 3,25]
Woche 187	1	18,00 (nb)	1,65 [-3,56; 6,85]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-1,09 [-2,02; -0,16]; p=0,0241
<b>Psychologischer Impact</b>			
Ausgangswert	70	17,40 (4,75)	-
Woche 7	51	18,43 (4,89)	0,66 [-0,28; 1,60]
Woche 13	38	19,34 (3,86)	0,41 [-0,57; 1,39]
Woche 19	29	18,24 (4,31)	-0,02 [-1,12; 1,08]
Woche 25	27	19,22 (3,34)	0,51 [-0,63; 1,64]
Woche 31	20	19,85 (3,60)	0,67 [-0,57; 1,90]
Woche 37	19	19,89 (3,33)	1,39 [0,11; 2,66]
Woche 43	21	19,43 (4,44)	0,85 [-0,36; 2,05]
Woche 49	16	18,38 (4,95)	0,39 [-0,95; 1,74]
Woche 55	16	18,63 (5,07)	0,52 [-0,83; 1,87]
Woche 61	10	17,50 (4,20)	0,93 [-0,55; 2,42]
Woche 67	11	18,55 (2,91)	1,00 [-0,49; 2,48]
Woche 73	8	19,25 (2,49)	1,16 [-0,43; 2,74]
Woche 79	10	19,80 (2,04)	1,38 [-0,21; 2,96]
Woche 85	10	19,90 (2,92)	1,69 [0,11; 3,28]
Woche 91	8	20,38 (2,92)	1,99 [0,41; 3,58]
Woche 97	8	19,75 (2,31)	1,08 [-0,64; 2,80]
Woche 103	8	19,50 (3,21)	0,67 [-1,05; 2,39]

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
Woche 109	5	20,40 (1,82)	1,82 [-0,26; 3,89]
Woche 115	6	19,33 (2,25)	0,87 [-1,06; 2,80]
Woche 121	5	17,40 (2,61)	-0,65 [-2,73; 1,43]
Woche 127	4	18,75 (3,77)	-0,23 [-2,52; 2,06]
Woche 133	4	19,25 (3,30)	0,63 [-1,66; 2,91]
Woche 139	3	18,00 (1,73)	-0,95 [-3,54; 1,65]
Woche 145	2	18,50 (3,54)	-1,22 [-4,34; 1,89]
Woche 151	2	20,00 (2,83)	0,28 [-2,84; 3,39]
Woche 157	2	20,50 (3,54)	0,78 [-2,34; 3,89]
Woche 163	2	16,50 (0,71)	-0,58 [-3,69; 2,53]
Woche 169	1	16,00 (nb)	-2,20 [-6,50; 2,10]
Woche 175	1	17,00 (nb)	-1,20 [-5,50; 3,10]
Woche 181	2	19,50 (3,54)	-0,22 [-3,34; 2,89]
Woche 187	1	23,00 (nb)	1,75 [-2,58; 6,08]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	0,66 [-0,16; 1,48]; p=0,1140

a: Zu den Wochen 199 und 205 wurde kein Fragebogen abgegeben. Zu Woche 193 liegen keine auswertbaren Erhebungen vor.

b: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (N=57) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

c: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der HRQoL.

Abkürzungen: FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung.

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse für FACT-M (Auswertungen zur Symptomatik Schmerz und Fatigue – MMRM-Auswertung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A, Patienten mit Vorbehandlung, PRO-Population)

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Symptomatik Schmerz</b>			
<i>Item „Ich habe Schmerzen“</i>			
Ausgangswert	70	1,31 (1,10)	-
Woche 7	51	1,08 (1,15)	0,14 [-0,10; 0,38]
Woche 13	38	0,92 (1,05)	0,20 [-0,05; 0,45]
Woche 19	29	0,97 (1,02)	0,19 [-0,10; 0,48]
Woche 25	27	1,04 (0,71)	-0,01 [-0,31; 0,29]
Woche 31	20	0,85 (1,09)	0,01 [-0,32; 0,34]
Woche 37	19	0,63 (0,76)	0,38 [0,04; 0,72]
Woche 43	21	0,67 (0,73)	0,34 [0,02; 0,66]
Woche 49	16	0,88 (0,89)	0,15 [-0,22; 0,51]
Woche 55	16	0,88 (0,89)	0,18 [-0,18; 0,55]
Woche 61	10	1,10 (0,99)	0,26 [-0,15; 0,66]
Woche 67	11	0,91 (1,04)	0,24 [-0,17; 0,64]
Woche 73	8	1,13 (1,13)	0,10 [-0,34; 0,53]
Woche 79	10	0,90 (0,88)	0,28 [-0,16; 0,71]
Woche 85	10	1,10 (0,99)	0,14 [-0,30; 0,57]
Woche 91	8	0,88 (0,83)	0,44 [0,00; 0,87]
Woche 97	8	1,00 (0,76)	0,11 [-0,36; 0,59]
Woche 103	8	1,13 (1,13)	0,02 [-0,45; 0,50]
Woche 109	5	0,40 (0,89)	0,86 [0,28; 1,44]
Woche 115	6	1,00 (0,63)	0,16 [-0,38; 0,69]
Woche 121	5	1,40 (1,14)	-0,13 [-0,71; 0,45]
Woche 127	4	1,50 (1,00)	0,00 [-0,64; 0,64]
Woche 133	4	1,25 (1,26)	0,32 [-0,32; 0,96]
Woche 139	3	1,67 (1,15)	-0,11 [-0,84; 0,61]
Woche 145	2	2,00 (1,41)	-0,10 [-0,98; 0,78]



	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 151	2	1,50 (0,71)	0,40 [-0,48; 1,28]
Woche 157	2	2,00 (1,41)	-0,10 [-0,98; 0,78]
Woche 163	2	2,00 (1,41)	-0,10 [-0,98; 0,77]
Woche 169	1	3,00 (nb)	-0,34 [-1,56; 0,88]
Woche 175	1	3,00 (nb)	-0,34 [-1,56; 0,88]
Woche 181	2	2,00 (1,41)	-0,10 [-0,98; 0,78]
Woche 187	1	1,00 (nb)	0,14 [-1,09; 1,36]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	0,15 [-0,04; 0,35]; p=0,1273
<b><i>Item „Ich habe Schmerzen an meiner Melanom- oder Operationsstelle“</i></b>			
Ausgangswert	70	1,17 (1,14)	-
Woche 7	51	0,86 (1,06)	0,24 [0,04; 0,44]
Woche 13	38	0,63 (0,91)	0,36 [0,15; 0,57]
Woche 19	29	0,41 (0,68)	0,63 [0,38; 0,87]
Woche 25	27	0,48 (0,75)	0,43 [0,17; 0,69]
Woche 31	20	0,50 (0,95)	0,35 [0,06; 0,64]
Woche 37	19	0,42 (0,84)	0,56 [0,26; 0,86]
Woche 43	20	0,50 (0,76)	0,48 [0,19; 0,77]
Woche 49	16	0,50 (0,82)	0,50 [0,18; 0,83]
Woche 55	16	0,56 (1,03)	0,39 [0,06; 0,71]
Woche 61	10	0,80 (0,79)	0,45 [0,09; 0,81]
Woche 67	11	0,45 (0,69)	0,58 [0,22; 0,95]
Woche 73	8	0,63 (0,74)	0,45 [0,06; 0,84]
Woche 79	10	0,90 (1,10)	0,10 [-0,30; 0,49]
Woche 85	10	0,60 (0,84)	0,45 [0,06; 0,84]
Woche 91	8	0,38 (0,52)	0,55 [0,16; 0,94]
Woche 97	8	0,38 (0,52)	0,49 [0,06; 0,93]
Woche 103	8	0,63 (0,74)	0,23 [-0,20; 0,66]
Woche 109	5	0,80 (0,84)	0,03 [-0,51; 0,56]
Woche 115	6	0,33 (0,52)	0,42 [-0,07; 0,92]
Woche 121	5	0,60 (0,55)	0,21 [-0,32; 0,75]
Woche 127	4	0,50 (0,58)	0,26 [-0,33; 0,86]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 133	4	1,00 (1,41)	-0,10 [-0,69; 0,49]
Woche 139	3	1,00 (1,73)	-0,21 [-0,89; 0,47]
Woche 145	2	1,50 (0,71)	-0,75 [-1,57; 0,08]
Woche 151	2	0,00 (0,00)	0,75 [-0,07; 1,58]
Woche 157	2	0,50 (0,71)	0,25 [-0,57; 1,08]
Woche 163	2	0,50 (0,71)	0,56 [-0,27; 1,38]
Woche 169	1	0,00 (nb)	0,70 [-0,44; 1,85]
Woche 175	1	0,00 (nb)	0,70 [-0,44; 1,85]
Woche 181	2	0,50 (0,71)	0,25 [-0,57; 1,08]
Woche 187	1	1,00 (nb)	-0,20 [-1,35; 0,96]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	0,37 [0,22; 0,53]; p<0,0001
<b>Item „Ich habe Schmerzen in meinen Knochen“</b>			
Ausgangswert	70	0,76 (1,03)	-
Woche 7	51	0,88 (1,09)	0,00 [-0,24; 0,24]
Woche 13	38	0,89 (1,01)	0,13 [-0,12; 0,38]
Woche 19	29	1,10 (0,98)	-0,09 [-0,38; 0,21]
Woche 25	27	1,04 (0,65)	-0,14 [-0,45; 0,17]
Woche 31	20	0,60 (0,75)	0,26 [-0,09; 0,61]
Woche 37	19	0,89 (0,74)	0,12 [-0,25; 0,48]
Woche 43	21	1,05 (1,02)	-0,07 [-0,41; 0,27]
Woche 49	16	1,25 (1,06)	-0,15 [-0,54; 0,24]
Woche 55	16	1,31 (1,25)	-0,26 [-0,65; 0,14]
Woche 61	10	1,00 (0,47)	0,19 [-0,26; 0,63]
Woche 67	11	1,36 (0,81)	-0,06 [-0,50; 0,39]
Woche 73	8	1,00 (0,00)	0,06 [-0,42; 0,54]
Woche 79	10	0,80 (0,79)	0,25 [-0,23; 0,73]
Woche 85	10	1,10 (0,74)	0,04 [-0,44; 0,52]
Woche 91	8	1,00 (0,93)	0,24 [-0,24; 0,72]
Woche 97	8	0,88 (0,64)	0,01 [-0,52; 0,54]
Woche 103	8	1,50 (1,07)	-0,45 [-0,98; 0,08]
Woche 109	5	0,80 (0,45)	0,10 [-0,55; 0,76]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 115	6	1,17 (0,98)	-0,08 [-0,69; 0,52]
Woche 121	5	1,20 (0,45)	-0,19 [-0,85; 0,46]
Woche 127	4	1,00 (0,00)	0,02 [-0,71; 0,75]
Woche 133	4	1,25 (0,50)	-0,24 [-0,97; 0,49]
Woche 139	3	1,33 (0,58)	-0,22 [-1,05; 0,62]
Woche 145	2	1,50 (0,71)	-0,55 [-1,56; 0,47]
Woche 151	2	1,00 (0,00)	-0,05 [-1,06; 0,97]
Woche 157	2	1,00 (0,00)	-0,05 [-1,06; 0,97]
Woche 163	2	1,50 (0,71)	-0,37 [-1,38; 0,64]
Woche 169	1	1,00 (nb)	-0,12 [-1,54; 1,29]
Woche 175	1	1,00 (nb)	-0,12 [-1,54; 1,29]
Woche 181	2	1,00 (0,00)	-0,05 [-1,06; 0,97]
Woche 187	1	1,00 (nb)	0,03 [-1,40; 1,45]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,02 [-0,19; 0,15]; p=0,8173
<b>Item „Die Bewegung meines geschwollenen Bereichs ist schmerzhaft“</b>			
Ausgangswert	70	0,70 (1,13)	-
Woche 7	51	0,65 (1,04)	-0,13 [-0,35; 0,08]
Woche 13	38	0,53 (0,89)	-0,19 [-0,42; 0,04]
Woche 19	29	0,72 (1,03)	-0,29 [-0,56; -0,02]
Woche 25	27	0,33 (0,68)	-0,13 [-0,41; 0,15]
Woche 31	20	0,25 (0,55)	-0,10 [-0,41; 0,22]
Woche 37	19	0,42 (0,90)	-0,15 [-0,48; 0,17]
Woche 43	20	0,70 (0,92)	-0,31 [-0,61; 0,00]
Woche 49	16	0,31 (0,60)	-0,04 [-0,38; 0,31]
Woche 55	16	0,63 (1,15)	-0,26 [-0,61; 0,09]
Woche 61	10	0,70 (0,82)	-0,12 [-0,51; 0,27]
Woche 67	11	0,27 (0,65)	0,18 [-0,21; 0,58]
Woche 73	8	0,50 (0,76)	-0,05 [-0,47; 0,38]
Woche 79	10	0,60 (0,84)	-0,14 [-0,56; 0,28]
Woche 85	10	0,30 (0,48)	0,20 [-0,23; 0,62]
Woche 91	8	0,38 (0,74)	0,10 [-0,33; 0,52]

	<b>Patienten mit Vorbehandlung</b>		
	<b>Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A</b>		
	<b>Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)</b>		
	<b>Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt<sup>a</sup></b>		<b>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (Std)</b>	<b>LS-Mean [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Woche 97	8	0,50 (0,76)	-0,11 [-0,58; 0,36]
Woche 103	8	0,38 (0,52)	0,01 [-0,46; 0,47]
Woche 109	5	0,60 (0,89)	-0,28 [-0,86; 0,30]
Woche 115	6	0,50 (0,55)	-0,24 [-0,77; 0,29]
Woche 121	5	0,60 (0,55)	-0,27 [-0,84; 0,31]
Woche 127	4	0,50 (0,58)	0,03 [-0,61; 0,67]
Woche 133	4	1,25 (1,26)	-0,60 [-1,24; 0,03]
Woche 139	3	1,00 (1,73)	-0,57 [-1,30; 0,16]
Woche 145	2	1,50 (0,71)	-0,91 [-1,80; -0,03]
Woche 151	2	0,50 (0,71)	0,09 [-0,80; 0,97]
Woche 157	2	0,00 (0,00)	0,59 [-0,30; 1,47]
Woche 163	2	0,50 (0,71)	-0,09 [-0,97; 0,79]
Woche 169	1	0,00 (,)	0,22 [-1,01; 1,45]
Woche 175	1	1,00 (,)	-0,78 [-2,01; 0,45]
Woche 181	2	0,50 (0,71)	0,09 [-0,80; 0,97]
Woche 187	1	0,00 (,)	0,95 [-0,29; 2,19]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,14 [-0,30; 0,02]; p=0,0932
<b>Symptomatik Fatigue</b>			
<b>Item „Ich fühle Müdigkeit“</b>			
Ausgangswert	70	1,50 (1,09)	-
Woche 7	51	1,63 (1,20)	-0,17 [-0,42; 0,07]
Woche 13	38	1,68 (1,12)	-0,22 [-0,48; 0,04]
Woche 19	29	1,62 (1,21)	-0,06 [-0,36; 0,24]
Woche 25	27	1,15 (0,77)	0,24 [-0,08; 0,55]
Woche 31	20	1,15 (0,93)	0,15 [-0,20; 0,51]
Woche 37	19	1,47 (0,90)	-0,05 [-0,42; 0,31]
Woche 43	21	1,33 (1,06)	0,04 [-0,30; 0,38]
Woche 49	16	1,25 (0,86)	0,16 [-0,23; 0,55]
Woche 55	16	1,69 (1,01)	-0,21 [-0,60; 0,19]
Woche 61	10	1,80 (1,03)	-0,08 [-0,52; 0,36]
Woche 67	11	1,27 (0,79)	0,18 [-0,26; 0,62]

	Patienten mit Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200, Studienteil A Datenschnitt 14. September 2018 (36-Monate-Follow-up)		
	Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>a</sup>		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert
	N	Mittel (Std)	LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>
Woche 73	8	0,88 (0,64)	0,29 [-0,18; 0,76]
Woche 79	10	1,20 (0,63)	0,14 [-0,33; 0,61]
Woche 85	10	1,30 (0,67)	0,09 [-0,38; 0,56]
Woche 91	8	1,50 (1,07)	-0,21 [-0,68; 0,26]
Woche 97	8	1,13 (0,64)	0,03 [-0,49; 0,54]
Woche 103	8	1,25 (0,89)	0,06 [-0,46; 0,58]
Woche 109	5	1,20 (0,45)	-0,06 [-0,70; 0,57]
Woche 115	6	1,33 (0,82)	-0,06 [-0,64; 0,53]
Woche 121	5	1,40 (1,14)	-0,27 [-0,91; 0,37]
Woche 127	4	1,75 (0,96)	-0,24 [-0,95; 0,46]
Woche 133	4	1,25 (0,50)	0,25 [-0,46; 0,96]
Woche 139	3	1,67 (0,58)	-0,26 [-1,07; 0,55]
Woche 145	2	1,50 (0,71)	0,11 [-0,87; 1,09]
Woche 151	2	1,00 (0,00)	0,61 [-0,37; 1,59]
Woche 157	2	1,00 (0,00)	0,61 [-0,37; 1,59]
Woche 163	2	1,50 (0,71)	-0,30 [-1,27; 0,68]
Woche 169	1	1,00 (nb)	0,42 [-0,94; 1,78]
Woche 175	1	1,00 (nb)	0,42 [-0,94; 1,78]
Woche 181	2	2,00 (1,41)	-0,39 [-1,37; 0,59]
Woche 187	1	1,00 (nb)	0,79 [-0,58; 2,17]
Gesamt <sup>c</sup>	-	-	-0,10 [-0,30; 0,09]; p=0,2894

a: Zu den Wochen 199 und 205 wurde kein Fragebogen abgegeben. Zu Woche 193 liegen keine auswertbaren Erhebungen vor.

b: Basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert, die Visiten (als kategoriale Variable) und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet. Zu jedem Erhebungszeitpunkt gehen die verfügbaren Daten aller Patienten der PRO-Population (N=57) in die Analyse ein. Positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik.

c: LS-Mean Schätzer der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg basierend auf einem linearen gemischten Modell, welches als Kovariaten den Ausgangswert und die Regressionskonstante (Intercept) beinhaltet; p-Wert des t-Tests zur Untersuchung, ob sich die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant von Null unterscheidet. Positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Mittel: Mittelwert; nb: Nicht berechenbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Std: Standardabweichung.

**Anhang 4-I3: Unerwünschte Ereignisse****Patienten ohne Vorbehandlung**

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Subjects with at least one event	46 ( 39.7)	13 ( 11.2)	33 ( 28.4)	44 ( 37.9)	11 ( 9.5)	15 ( 12.9)
Blood and lymphatic system disorders	23 ( 19.8)	11 ( 9.5)	12 ( 10.3)	8 ( 6.9)	1 ( 0.9)	0
Anaemia	16 ( 13.8)	4 ( 3.4)	12 ( 10.3)	3 ( 2.6)	0	0
Eosinophilia	6 ( 5.2)	6 ( 5.2)	0	0	0	0
Leukocytosis	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Leukopenia	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Lymphadenopathy	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Lymphopenia	4 ( 3.4)	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0
Monocytosis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Neutropenia	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Neutrophilia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Normocytic anaemia	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Pancytopenia	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Thrombocytopenia	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Cardiac disorders	12 ( 10.3)	7 ( 6.0)	5 ( 4.3)	1 ( 0.9)	0	0
Aortic valve incompetence	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Atrial fibrillation	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 1 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Cardiac disorders (continued)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Bradycardia						
Bundle branch block left	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Bundle branch block right	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Cardiac failure	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Myocarditis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Sinus bradycardia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Sinus tachycardia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Tachycardia	4 ( 3.4)	4 ( 3.4)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Vertigo	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Endocrine disorders	12 ( 10.3)	7 ( 6.0)	5 ( 4.3)	0	0	0
Adrenal insufficiency	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	2 ( 1.7)	0	0	0
Diabetes insipidus	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Hyperthyroidism	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0	0
Hypothyroidism	8 ( 6.9)	6 ( 5.2)	2 ( 1.7)	0	0	0
Eye disorders	10 ( 8.6)	7 ( 6.0)	3 ( 2.6)	0	0	0
Diplopia	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Dry eye	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Eye disorders (continued)	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Episcleritis						
Eyelid haematoma	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Eyelid ptosis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Lacrimation increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Vision blurred	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Visual acuity reduced	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Visual impairment	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Vitreous haemorrhage	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	55 ( 47.4)	34 ( 29.3)	21 ( 18.1)	7 ( 6.0)	0	2 ( 1.7)
Abdominal discomfort	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Abdominal distension	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Abdominal pain	10 ( 8.6)	6 ( 5.2)	4 ( 3.4)	3 ( 2.6)	0	0
Abdominal pain lower	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Abdominal pain upper	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Colitis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
Constipation	29 ( 25.0)	22 ( 19.0)	7 ( 6.0)	0	0	0
Defaecation urgency	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Diarrhoea	17 ( 14.7)	10 ( 8.6)	7 ( 6.0)	1 ( 0.9)	0	0
Diverticulum	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Dry mouth	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

...\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 3 of 26



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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Gastrointestinal disorders (continued)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Dyspepsia						
Dysphagia	6 ( 5.2)	2 ( 1.7)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0
Faeces discoloured	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Flatulence	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0	0
Gastritis	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0
Haemorrhoids	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Ileus	0	0	0	0	0	1 ( 0.9)
Inguinal hernia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Large intestine perforation	0	0	0	0	0	1 ( 0.9)
Melaena	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Nausea	22 ( 19.0)	13 ( 11.2)	9 ( 7.8)	0	0	0
Oesophageal pain	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Stomatitis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Swollen tongue	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Toothache	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Vomiting	10 ( 8.6)	8 ( 6.9)	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

...\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 4 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
General disorders and administration site conditions	58 ( 50.0)	40 ( 34.5)	18 ( 15.5)	10 ( 8.6)	0	9 ( 7.8)
Asthenia	21 ( 18.1)	12 ( 10.3)	9 ( 7.8)	3 ( 2.6)	0	0
Chest pain	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0
Chills	14 ( 12.1)	12 ( 10.3)	2 ( 1.7)	0	0	0
Crepitations	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Disease progression	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	8 ( 6.9)
Early satiety	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Fatigue	26 ( 22.4)	21 ( 18.1)	5 ( 4.3)	1 ( 0.9)	0	0
Feeling cold	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Gait disturbance	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
General physical health deterioration	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	5 ( 4.3)	0	0
Hyperthermia	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Impaired healing	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Influenza like illness	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0
Mucosal inflammation	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	0	0	1 ( 0.9)
Non-cardiac chest pain	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Oedema	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Oedema peripheral	15 ( 12.9)	12 ( 10.3)	3 ( 2.6)	0	0	0
Pain	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Performance status decreased	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
General disorders and administration site conditions (continued)	14 ( 12.1)	11 ( 9.5)	3 ( 2.6)	0	0	0
Pyrexia						
Swelling	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Xerosis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0
Cholangitis	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Cholestasis	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Hypertransaminasaemia	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Immune system disorders	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Contrast media allergy	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Infections and infestations	45 ( 38.8)	18 ( 15.5)	27 ( 23.3)	3 ( 2.6)	6 ( 5.2)	1 ( 0.9)
Acute sinusitis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Bronchitis	7 ( 6.0)	2 ( 1.7)	5 ( 4.3)	0	0	0
Carbuncle	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Chronic sinusitis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Conjunctivitis	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	2 ( 1.7)	0	0	0
Corona virus infection	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Cystitis	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Dermo-hypodermatitis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS \PRODUCTION \TABLES \GERMANY HTA \tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 6 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Infections and infestations (continued)	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Device related infection						
Diverticulitis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Endocarditis	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Eyelid infection	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Folliculitis	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Fungal infection	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Fungal oesophagitis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Gastroenteritis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Gingivitis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Herpes simplex	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Herpes virus infection	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Hordeolum	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Infection	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Infective exacerbation of bronchiectasis	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Influenza	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Klebsiella sepsis	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Lower respiratory tract infection	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Lung infection	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Nasopharyngitis	8 ( 6.9)	5 ( 4.3)	3 ( 2.6)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Infections and infestations (continued)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Omphalitis						
Onychomycosis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Oral herpes	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Oral infection	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Perianal streptococcal infection	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Peritonitis	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Pharyngitis	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Pneumonia	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Respiratory tract infection	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Rhinitis	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0
Root canal infection	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Sepsis	0	0	0	0	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)
Sinusitis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Skin bacterial infection	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Skin infection	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Spinal cord infection	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Streptococcal infection	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Tracheitis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	8 ( 6.9)	0	8 ( 6.9)	0	0	0
Urinary tract infection	4 ( 3.4)	0	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0
Wound infection	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 8 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	28 ( 24.1)	8 ( 6.9)	20 ( 17.2)	5 ( 4.3)	0	0
Contusion	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0	0
Fall	8 ( 6.9)	4 ( 3.4)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0
Hip fracture	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Humerus fracture	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Infusion related reaction	12 ( 10.3)	0	12 ( 10.3)	1 ( 0.9)	0	0
Limb injury	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Procedural pain	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Radiation associated pain	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Radiation mucositis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Radiation skin injury	4 ( 3.4)	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
Rib fracture	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Skin abrasion	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Skin wound	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Spinal compression fracture	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Tendon rupture	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Wound haemorrhage	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Wrist fracture	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Investigations	44 ( 37.9)	25 ( 21.6)	19 ( 16.4)	17 ( 14.7)	3 ( 2.6)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 9 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Investigations (continued)	7 ( 6.0)	5 ( 4.3)	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	4 ( 3.4)	0	0
Amylase increased	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	3 ( 2.6)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	5 ( 4.3)	5 ( 4.3)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	6 ( 5.2)	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0
Blood bilirubin increased	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Blood chloride decreased	7 ( 6.0)	5 ( 4.3)	2 ( 1.7)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	9 ( 7.8)	3 ( 2.6)	6 ( 5.2)	0	1 ( 0.9)	0
Blood creatinine increased	4 ( 3.4)	4 ( 3.4)	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	2 ( 1.7)	0	0
Blood sodium decreased	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Blood sodium increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	4 ( 3.4)	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Blood triglycerides increased	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0	0
Blood urea increased	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Blood uric acid increased	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
C-reactive protein increased						

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

... \BIOSTATISTICS \PRODUCTION \TABLES \GERMANY HTA \tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 10 of 26

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Cardiac murmur	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Computerised tomogram thorax abnormal	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Cortisol decreased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 11 of 26



Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Investigations (continued)	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Electrocardiogram abnormal	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Eosinophil count increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Expiratory reserve volume increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	4 ( 3.4)	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0
Hepatic enzyme increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
International normalised ratio increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Lipase increased	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0
Liver function test increased	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Lymphocyte count decreased	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
Neutrophil count decreased	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Neutrophil count increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Platelet count decreased	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0
Prostatic specific antigen increased	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Protein total decreased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Reticulocyte count increased	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Transaminases increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Troponin increased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0
Weight decreased	18 ( 15.5)	8 ( 6.9)	10 ( 8.6)	1 ( 0.9)	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

...\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 12 of 26

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Weight increased	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
White blood cell count decreased	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 13 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Investigations (continued)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
White blood cell count increased						
Metabolism and nutrition disorders	29 ( 25.0)	18 ( 15.5)	11 ( 9.5)	17 ( 14.7)	1 ( 0.9)	0
Decreased appetite	10 ( 8.6)	8 ( 6.9)	2 ( 1.7)	6 ( 5.2)	0	0
Dehydration	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0
Diabetes mellitus	0	0	0	2 ( 1.7)	0	0
Fluid retention	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Gout	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Hypercholesterolaemia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Hyperglycaemia	5 ( 4.3)	2 ( 1.7)	3 ( 2.6)	0	0	0
Hyperkalaemia	9 ( 7.8)	6 ( 5.2)	3 ( 2.6)	0	0	0
Hypernatraemia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	5 ( 4.3)	2 ( 1.7)	3 ( 2.6)	0	0	0
Hypocalcaemia	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Hypokalaemia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	6 ( 5.2)	6 ( 5.2)	0	0	1 ( 0.9)	0
Hyponatraemia	7 ( 6.0)	7 ( 6.0)	0	7 ( 6.0)	0	0
Hypophosphataemia	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0
Malnutrition	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Metabolic acidosis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Tumour lysis syndrome	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 14 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Metabolism and nutrition disorders (continued) Vitamin D deficiency	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	37 ( 31.9)	20 ( 17.2)	17 ( 14.7)	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	0
Arthralgia	10 ( 8.6)	7 ( 6.0)	3 ( 2.6)	0	0	0
Arthritis	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Back pain	13 ( 11.2)	5 ( 4.3)	8 ( 6.9)	0	0	0
Bursitis	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Chest wall haematoma	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Groin pain	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
Hypercreatinemia	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Joint stiffness	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Muscle spasms	5 ( 4.3)	5 ( 4.3)	0	0	0	0
Muscle twitching	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Muscular weakness	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	4 ( 3.4)	4 ( 3.4)	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Myalgia	4 ( 3.4)	4 ( 3.4)	0	0	0	0
Myopathy	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Myositis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Neck pain	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

...\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 15 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (continued)	5 ( 4.3)	2 ( 1.7)	3 ( 2.6)	0	0	0
Pain in extremity						
Rotator cuff syndrome	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Spondylitis	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Synovitis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0
Tendon pain	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13 ( 11.2)	7 ( 6.0)	6 ( 5.2)	9 ( 7.8)	1 ( 0.9)	3 ( 2.6)
Basal cell carcinoma	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Bowen's disease	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Cancer pain	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Gastric cancer	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Lung adenocarcinoma	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Malignant melanoma	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Malignant neoplasm progression	0	0	0	0	0	2 ( 1.7)
Melanocytic naevus	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Metastases to central nervous system	0	0	0	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)
Metastasis	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Neoplasm skin	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Paraneoplastic syndrome	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

...\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 16 of 26

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Peritumoural oedema	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (continued)	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Prostate cancer						
Seborrhoeic keratosis	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Squamous cell carcinoma	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	2 ( 1.7)	0	0	0
Tumour compression	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Tumour haemorrhage	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Tumour pain	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
Uterine leiomyoma	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Nervous system disorders	29 ( 25.0)	24 ( 20.7)	5 ( 4.3)	7 ( 6.0)	0	1 ( 0.9)
Ataxia	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Autoimmune neuropathy	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Burning sensation	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Cerebral artery embolism	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Dizziness	5 ( 4.3)	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	0	0	0
Dysarthria	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Dysgeusia	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Encephalopathy	0	0	0	0	0	1 ( 0.9)
Head discomfort	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Headache	5 ( 4.3)	5 ( 4.3)	0	0	0	0
Hypoaesthesia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Nervous system disorders (continued)	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Memory impairment						
Neuropathy peripheral	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Paraesthesia	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0
Paraneoplastic encephalomyelitis	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Peripheral motor neuropathy	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Polyneuropathy	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Polyneuropathy in malignant disease	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Presyncope	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Restless legs syndrome	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Sciatica	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Sensory loss	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Somnolence	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Syncope	0	0	0	2 ( 1.7)	0	0
Transient ischaemic attack	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Tremor	5 ( 4.3)	5 ( 4.3)	0	0	0	0
Product issues	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
Device breakage	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Device inappropriate shock delivery	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13



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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Psychiatric disorders	19 ( 16.4)	14 ( 12.1)	5 ( 4.3)	0	0	0
Affective disorder	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Anxiety	5 ( 4.3)	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	0	0	0
Delirium	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Depression	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Hallucination	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Insomnia	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0
Irritability	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Libido decreased	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Mood altered	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Restlessness	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Sleep disorder	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	2 ( 1.7)	0	0	0
Renal and urinary disorders	21 ( 18.1)	14 ( 12.1)	7 ( 6.0)	2 ( 1.7)	3 ( 2.6)	0
Acute kidney injury	6 ( 5.2)	4 ( 3.4)	2 ( 1.7)	0	1 ( 0.9)	0
Autoimmune nephritis	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Dysuria	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Haematuria	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Hydronephrosis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0
Nephritis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Nocturia	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Renal and urinary disorders (continued)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Pollakiuria						
Polyuria	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Renal failure	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	3 ( 2.6)	1 ( 0.9)	0	0
Renal impairment	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	1 ( 0.9)	0
Urinary retention	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Urinary tract disorder	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	4 ( 3.4)	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0
Balanoposthitis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Genital rash	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Penile haemorrhage	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	46 ( 39.7)	26 ( 22.4)	20 ( 17.2)	5 ( 4.3)	0	1 ( 0.9)
Asthma	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Bronchopneumopathy	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Cough	28 ( 24.1)	22 ( 19.0)	6 ( 5.2)	0	0	0
Dyspnoea	16 ( 13.8)	9 ( 7.8)	7 ( 6.0)	1 ( 0.9)	0	0
Dyspnoea exertional	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Epiglottic cyst	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

...\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 21 of 26

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Epistaxis	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (continued)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Haemoptysis						
Hypoxia	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Laryngeal discomfort	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Lung consolidation	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Nasal congestion	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	1 ( 0.9)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0	0
Pleural effusion	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Pleural thickening	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Pleurisy	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Pneumonitis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Productive cough	3 ( 2.6)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	2 ( 1.7)	0	0
Pulmonary toxicity	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Respiratory failure	0	0	0	0	0	1 ( 0.9)
Rhinitis allergic	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Rhinorrhoea	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Rhonchi	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Sinus congestion	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS \PRODUCTION \TABLES \GERMANY HTA \tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	51 ( 44.0)	37 ( 31.9)	14 ( 12.1)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0
Actinic keratosis	9 ( 7.8)	5 ( 4.3)	4 ( 3.4)	0	0	0
Alopecia	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Dermatitis	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0	0
Dermatitis psoriasiform	0	0	0	0	1 ( 0.9)	0
Dry skin	9 ( 7.8)	7 ( 6.0)	2 ( 1.7)	0	0	0
Eczema	5 ( 4.3)	5 ( 4.3)	0	0	0	0
Erythema	7 ( 6.0)	6 ( 5.2)	1 ( 0.9)	0	0	0
Hyperhidrosis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Hyperkeratosis	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Ingrowing nail	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Intertrigo	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Keratosis pilaris	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Myxoid cyst	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Papule	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Papulopustular rosacea	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Pruritus	17 ( 14.7)	15 ( 12.9)	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	0	0
Pruritus generalised	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Purpura	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Rash	11 ( 9.5)	7 ( 6.0)	4 ( 3.4)	0	0	0
Rash erythematous	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (continued)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Rash macular						
Rash maculo-papular	7 ( 6.0)	7 ( 6.0)	0	0	0	0
Rash pruritic	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Skin disorder	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Skin exfoliation	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Skin lesion	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Skin ulcer	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Swelling face	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Vascular purpura	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Surgical and medical procedures	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Knee arthroplasty	0	0	0	1 ( 0.9)	0	0
Vascular disorders	19 ( 16.4)	9 ( 7.8)	10 ( 8.6)	9 ( 7.8)	0	1 ( 0.9)
Axillary vein thrombosis	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Brachiocephalic vein thrombosis	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0
Deep vein thrombosis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Flushing	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Haematoma	3 ( 2.6)	3 ( 2.6)	0	0	0	0
Haemorrhage	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019

... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02g.SAS 26AUG2019:12:13

Page 25 of 26

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Vascular disorders (continued)	4 ( 3.4)	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)	7 ( 6.0)	0	0
Hypertension	2 ( 1.7)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0
Hypotension	6 ( 5.2)	1 ( 0.9)	5 ( 4.3)	1 ( 0.9)	0	0
Lymphoedema	1 ( 0.9)	0	1 ( 0.9)	0	0	0
Pelvic venous thrombosis	1 ( 0.9)	1 ( 0.9)	0	0	0	0
Peripheral artery stenosis	0	0	0	0	0	1 ( 0.9)
Shock haemorrhagic	2 ( 1.7)	0	2 ( 1.7)	0	0	0
Venous thrombosis						

MedDRA version 22.0

Subjects are reported according to the worst grade of TEAE experienced within each SOC and PT.

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.31: Overview of Immune-Related TEAEs and Infusion Related Reactions by Severity - SAF Analysis Set

Number of Subjects with:	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Any treatment emergent irAE	35 ( 30.2)
Any serious treatment emergent irAE	5 ( 4.3)
Treatment emergent irAE of worst case toxicity:	
Grade 5	0
Grade 4	1 ( 0.9)
Grade 3	6 ( 5.2)
Grade 2	10 ( 8.6)
Grade 1	18 ( 15.5)
Any grade >=3 treatment emergent irAE	7 ( 6.0)
Any grade <=2 treatment emergent irAE	28 ( 24.1)

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae31.SAS 26AUG2019:13:07

Page 1 of 3



Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.31: Overview of Immune-Related TEAEs and Infusion Related Reactions by Severity - SAF Analysis Set

Number of Subjects with:	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Any treatment emergent IRR	34 ( 29.3)
Any serious treatment emergent IRR	4 ( 3.4)
Treatment emergent IRR of worst case toxicity:	
Grade 5	0
Grade 4	0
Grade 3	1 ( 0.9)
Grade 2	18 ( 15.5)
Grade 1	15 ( 12.9)
Any grade >=3 treatment emergent IRR	1 ( 0.9)
Any grade <=2 treatment emergent IRR	33 ( 28.4)

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae31.SAS 26AUG2019:13:07

Page 2 of 3

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

### 15.3: Safety Data

#### 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.31: Overview of Immune-Related TEAEs and Infusion Related Reactions by Severity - SAF Analysis Set

	Avelumab
Number of Subjects with:	N=116 (100%)
	n (%)

#### NCI-CTCAE version 4.0

TEAEs are defined as events that start during the time from the first dose of study drug to the last dose date + 30 days or earliest date of subsequent anti-cancer drug therapy minus 1 day, whichever occurs first. Subjects are reported according to the worst grade of TEAE experienced; no imputation of missing grades is performed. irAE = Immune-related adverse event. Updated definition: based on case definition classified by Sponsor medical review. IRR = Infusion related reaction. Updated definition: based on pre-specified MedDRA (version 22.0) preferred terms in Listing 16.2.7.9; those in the 'Symptom' special AE category must occur post-infusion on the same day, and resolve within two days after onset; those in the 'Reaction' special AE category must occur post-infusion on the same day or the next day, irrespective of resolution date.

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae31.SAS 26AUG2019:13:07

Page 3 of 3

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2b: TEAEs by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT): Incidence  $\geq$  10% or Both  
Incidence  $\geq$  1% and  $\geq$  10 Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Blood and lymphatic system disorders	
Anaemia	19 ( 16.4)
Gastrointestinal disorders	
Abdominal pain	13 ( 11.2)
Constipation	29 ( 25.0)
Diarrhoea	18 ( 15.5)
Nausea	22 ( 19.0)
Vomiting	12 ( 10.3)
General disorders and administration site conditions	
Asthenia	24 ( 20.7)
Chills	14 ( 12.1)
Fatigue	27 ( 23.3)
Oedema peripheral	15 ( 12.9)
Pyrexia	14 ( 12.1)
Injury, poisoning and procedural complications	
Infusion related reaction	13 ( 11.2)

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02b.SAS 26AUG2019:12:11

Page 1 of 2

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.2b: TEAEs by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT): Incidence  $\geq$  10% or Both  
Incidence  $\geq$  1% and  $\geq$  10 Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Investigations	
Weight decreased	19 ( 16.4)
Metabolism and nutrition disorders	
Decreased appetite	16 ( 13.8)
Hyponatraemia	14 ( 12.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Back pain	13 ( 11.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	28 ( 24.1)
Dyspnoea	17 ( 14.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Pruritus	18 ( 15.5)
Rash	11 ( 9.5)
Vascular disorders	
Hypertension	11 ( 9.5)
MedDRA version 22.0	

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae02b.SAS 26AUG2019:12:11

Page 2 of 2

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.4b: Serious TEAEs by SOC and PT: Incidence of  $\geq 5\%$  or Both Incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%) n (%)
General disorders and administration site conditions	
Disease progression	10 ( 8.6)
General physical health deterioration	6 ( 5.2)

MedDRA version 22.0

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae04b.SAS 26AUG2019:12:30

Page 1 of 1

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.13b: TEAEs of Grade  $\geq 3$  by SOC and PT: Incidence  $\geq 5\%$  or Both Incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%) TEAE Grade $\geq 3$ n (%)
Subjects with at least one event	70 ( 60.3)
General disorders and administration site conditions Disease progression	9 ( 7.8)
Metabolism and nutrition disorders Decreased appetite	6 ( 5.2)
Hyponatraemia	7 ( 6.0)
Vascular disorders Hypertension	7 ( 6.0)

MedDRA Version 22.0, NCI-CTCAE version 4.0.

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS \PRODUCTION \TABLES \GERMANY HTA \tae13b.SAS 26AUG2019:12:31

Page 1 of 1

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

-----

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.11: TEAEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation by SOC and PT - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Subjects with at least one event	30 ( 25.9)
Blood and lymphatic system disorders	1 ( 0.9)
Anaemia	1 ( 0.9)
Cardiac disorders	1 ( 0.9)
Myocarditis	1 ( 0.9)
Gastrointestinal disorders	2 ( 1.7)
Ileus	1 ( 0.9)
Vomiting	1 ( 0.9)
General disorders and administration site conditions	8 ( 6.9)
Disease progression	6 ( 5.2)
Gait disturbance	1 ( 0.9)
General physical health deterioration	1 ( 0.9)
Hepatobiliary disorders	1 ( 0.9)
Cholangitis	1 ( 0.9)

-----

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; Listing 16.2.7.2; SDTM package: 28JUN2019

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\_PARTB\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\TAE11.SAS 05AUG2019:10:33

Page 1 of 3

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

-----

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.11: TEAEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation by SOC and PT - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Infections and infestations	2 ( 1.7)
Endocarditis	1 ( 0.9)
Sepsis	1 ( 0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	3 ( 2.6)
Infusion related reaction	3 ( 2.6)
Investigations	3 ( 2.6)
Alanine aminotransferase increased	1 ( 0.9)
Aspartate aminotransferase increased	1 ( 0.9)
Electrocardiogram abnormal	1 ( 0.9)
Liver function test increased	1 ( 0.9)
Metabolism and nutrition disorders	1 ( 0.9)
Tumour lysis syndrome	1 ( 0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 ( 1.7)
Arthralgia	1 ( 0.9)
Myositis	1 ( 0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 ( 3.4)
Gastric cancer	1 ( 0.9)
Metastases to central nervous system	2 ( 1.7)

-----

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; Listing 16.2.7.2; SDTM package: 28JUN2019

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\_PARTB\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\TAE11.SAS 05AUG2019:10:33

Page 2 of 3



Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.11: TEAEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation by SOC and PT - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (continued) Paraneoplastic syndrome	1 ( 0.9)
Nervous system disorders	2 ( 1.7)
Autoimmune neuropathy	1 ( 0.9)
Paraneoplastic encephalomyelitis	1 ( 0.9)
Polyneuropathy in malignant disease	1 ( 0.9)
Renal and urinary disorders	2 ( 1.7)
Acute kidney injury	1 ( 0.9)
Hydronephrosis	1 ( 0.9)

MedDRA version 22.0

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.1a: Overview of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs):

Sensitivity Analysis Without MedDRA PT Disease Progression - SAF Analysis Set

Number of Subjects with:	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Any TEAE	116 (100.0)
Any trial drug related TEAE	94 ( 81.0)
Any serious TEAE	55 ( 47.4)
Any trial drug related serious TEAE	17 ( 14.7)
Any grade >=3 TEAE	68 ( 58.6)
Any trial drug related grade >=3 TEAE	21 ( 18.1)
Any TEAE leading to death	8 ( 6.9)
Any trial drug related TEAE leading to death	0
Any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	24 ( 20.7)
Any trial drug related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	14 ( 12.1)

---

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; Listings 16.2.7.8.1, 16.2.7.9, 16.2.7.9.1; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae01a.SAS 21AUG2019:12:49

Page 1 of 2

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

Protocol: EMR 100070-003 Part B (Avelumab in First-Line MCC) Cutoff date: 02May2019 (Primary Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part B Table 15.3.1.1a: Overview of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs):

Sensitivity Analysis Without MedDRA PT Disease Progression - SAF Analysis Set

Number of Subjects with:	Avelumab N=116 (100%) n (%)
Any treatment emergent irAE (Updated Definition)	35 ( 30.2)
Any trial drug related treatment emergent irAE (Updated Definition)	30 ( 25.9)
Any treatment emergent IRR (Updated Definition)	34 ( 29.3)
Any trial drug related treatment emergent IRR (Updated Definition)	31 ( 26.7)

NCI-CTCAE version 4.0

Events coded as MedDRA PT 'Disease progression' are excluded from this sensitivity analysis.

TEAEs are defined as events that start during the time from the first dose of study drug to the last dose date + 30 days or earliest date of subsequent anti-cancer drug therapy minus 1 day, whichever occurs first.

Related TEAEs are events with relationship missing, unknown or yes.

irAE = Immune-related adverse event. Updated definition: based on case definition classified by Sponsor medical review.

IRR = Infusion related reaction. Updated definition: based on pre-specified MedDRA (version 22.0) preferred terms in Listing 16.2.7.9; those in the 'Symptom' special AE category must occur post-infusion on the same day, and resolve within two days after onset; those in the 'Reaction' special AE category must occur post-infusion on the same day or the next day, irrespective of resolution date.

Source: ADAE 05AUG2019 10:03; Listings 16.2.7.8.1, 16.2.7.9, 16.2.7.9.1; SDTM package: 28JUN2019  
 ... \BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\tae01a.SAS 21AUG2019:12:49

Page 2 of 2

**Patienten mit Vorbehandlung**

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Subjects with at least one event	21 ( 23.9)	3 ( 3.4)	18 ( 20.5)	42 ( 47.7)	10 ( 11.4)	13 ( 14.8)
Blood and lymphatic system disorders	7 ( 8.0)	5 ( 5.7)	2 ( 2.3)	14 ( 15.9)	3 ( 3.4)	0
Anaemia	6 ( 6.8)	4 ( 4.5)	2 ( 2.3)	9 ( 10.2)	1 ( 1.1)	0
Increased tendency to bruise	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Leukocytosis	0	0	0	2 ( 2.3)	0	0
Lymph node haemorrhage	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Lymphopenia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	0
Microcytic anaemia	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Normocytic anaemia	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Spontaneous haematoma	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0
Cardiac disorders	15 ( 17.0)	10 ( 11.4)	5 ( 5.7)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)
Arrhythmia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Atrial fibrillation	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0
Atrial flutter	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0
Bradycardia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 1 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Cardiac disorders (continued)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Cardiac failure	0	0	0	0	0	1 ( 1.1)
Cardiac tamponade	0	0	0	0	0	0
Palpitations	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Pericardial effusion	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Sinus bradycardia	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0	0
Sinus tachycardia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Tachyarrhythmia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Tachycardia	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0
Ear pain	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hypoacusis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Vertigo	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Endocrine disorders	7 ( 8.0)	3 ( 3.4)	4 ( 4.5)	2 ( 2.3)	0	0
Adrenal insufficiency	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Diabetes insipidus	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Hyperthyroidism	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Hypothyroidism	6 ( 6.8)	2 ( 2.3)	4 ( 4.5)	1 ( 1.1)	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIostatistics\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 2 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Eye disorders	14 ( 15.9)	11 ( 12.5)	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0
Cataract	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Conjunctival bleb	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Diplopia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Dry eye	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Eye allergy	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Eye inflammation	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Eye irritation	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Eye pain	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0	0
Eye pruritus	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0	0
Eyelid function disorder	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Glaucoma	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Keratitis	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	0	0	0
Lacrimation increased	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Photophobia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	0	0	0	0	1 ( 1.1)	0
Ulcerative keratitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Vision blurred	5 ( 5.7)	4 ( 4.5)	1 ( 1.1)	0	0	0
Visual impairment	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 3 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Gastrointestinal disorders	48 ( 54.5)	30 ( 34.1)	18 ( 20.5)	7 ( 8.0)	0	1 ( 1.1)
Abdominal discomfort	4 ( 4.5)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	0	0	0
Abdominal hernia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Abdominal pain	10 ( 11.4)	6 ( 6.8)	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	0
Abdominal pain upper	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0
Anal fissure	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Ascites	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Autoimmune colitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Constipation	15 ( 17.0)	12 ( 13.6)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	0	0
Dental caries	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Diarrhoea	23 ( 26.1)	17 ( 19.3)	6 ( 6.8)	0	0	0
Dry mouth	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	0	0	0
Dyspepsia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Dysphagia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Enterocolitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Faecaloma	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Faeces discoloured	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Flatulence	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Gastric haemorrhage	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Gastroesophageal reflux disease	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 4 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Gastrointestinal disorders (continued)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Gingival pain						
Haemorrhoids	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Ileus	0	0	0	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)
Irritable bowel syndrome	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Large intestine polyp	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Nausea	24 ( 27.3)	16 ( 18.2)	8 ( 9.1)	0	0	0
Odynophagia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Oesophageal spasm	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Oral mucosal erythema	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Periodontal disease	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Small intestine ulcer	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Stomatitis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Toothache	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Vomiting	13 ( 14.8)	9 ( 10.2)	4 ( 4.5)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	49 ( 55.7)	25 ( 28.4)	24 ( 27.3)	8 ( 9.1)	0	7 ( 8.0)
Asthenia	10 ( 11.4)	2 ( 2.3)	8 ( 9.1)	0	0	0
Axillary pain	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Chest discomfort	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 5 of 24



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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
General disorders and administration site conditions (continued)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Chest pain						
Chills	10 ( 11.4)	10 ( 11.4)	0	0	0	0
Complication associated with device	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Cyst	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Disease progression	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	7 ( 8.0)
Extravasation	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Facial pain	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Fatigue	33 ( 37.5)	18 ( 20.5)	15 ( 17.0)	2 ( 2.3)	0	0
Feeling cold	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Gait disturbance	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0
General physical health deterioration	0	0	0	2 ( 2.3)	0	0
Generalised oedema	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Hyperthermia	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Influenza like illness	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Infusion site extravasation	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Localised oedema	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Mass	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Oedema	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 6 of 24

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Oedema peripheral	19 ( 21.6)	10 ( 11.4)	9 ( 10.2)	0	0	0
Pain	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0

---

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 7 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
General disorders and administration site conditions (continued)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Peripheral swelling						
Physical deconditioning	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Pyrexia	9 ( 10.2)	5 ( 5.7)	4 ( 4.5)	0	0	0
Swelling	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Temperature intolerance	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)
Cholestasis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	0	0	0	1 ( 1.1)
Hepatic function abnormal	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Liver injury	0	0	0	0	1 ( 1.1)	0
Immune system disorders	4 ( 4.5)	1 ( 1.1)	3 ( 3.4)	0	1 ( 1.1)	0
Autoimmune disorder	0	0	0	0	1 ( 1.1)	0
Drug hypersensitivity	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Hypersensitivity	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Seasonal allergy	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 8 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Infections and infestations	31 ( 35.2)	7 ( 8.0)	24 ( 27.3)	6 ( 6.8)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)
Bronchitis	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	4 ( 4.5)	0	0	0
Cellulitis	6 ( 6.8)	0	6 ( 6.8)	0	0	0
Citrobacter infection	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Cystitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Device related infection	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Diabetic foot infection	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Erysipelas	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0
Eye infection	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Folliculitis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Fungal skin infection	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0	0
Gastroenteritis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Haematoma infection	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Herpes zoster	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Influenza	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Klebsiella sepsis	0	0	0	0	1 ( 1.1)	0
Lung infection	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0
Nasopharyngitis	8 ( 9.1)	6 ( 6.8)	2 ( 2.3)	0	0	0
Onychomycosis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Oral candidiasis	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Pharyngitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 9 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Infections and infestations (continued)	3 ( 3.4)	0	3 ( 3.4)	0	0	1 ( 1.1)
Pneumonia						
Pseudomonal bacteraemia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Pseudomonas infection	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Respiratory tract infection	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Rhinitis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Sepsis	0	0	0	0	1 ( 1.1)	0
Sinusitis	5 ( 5.7)	0	5 ( 5.7)	0	0	0
Skin infection	3 ( 3.4)	0	3 ( 3.4)	0	0	0
Spinal cord infection	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Staphylococcal skin infection	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Streptococcal bacteraemia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Streptococcal sepsis	0	0	0	0	1 ( 1.1)	0
Tooth infection	3 ( 3.4)	0	3 ( 3.4)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	6 ( 6.8)	0	6 ( 6.8)	0	0	0
Urinary tract infection	4 ( 4.5)	1 ( 1.1)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	0	0
Urosepsis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	23 ( 26.1)	9 ( 10.2)	14 ( 15.9)	1 ( 1.1)	0	0
Clavicle fracture	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Contusion	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 10 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications (continued)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Eye contusion						
Fall	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Femoral neck fracture	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Femur fracture	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Foot fracture	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Infusion related reaction	13 ( 14.8)	2 ( 2.3)	11 ( 12.5)	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Post procedural contusion	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Post procedural haematoma	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Radiation pneumonitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Rib fracture	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Scapula fracture	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Skin laceration	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Sunburn	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Investigations	26 ( 29.5)	12 ( 13.6)	14 ( 15.9)	16 ( 18.2)	1 ( 1.1)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Alanine aminotransferase increased	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	3 ( 3.4)	0	0
Amylase increased	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 11 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Investigations (continued)	6 ( 6.8)	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Aspartate aminotransferase increased						
Blood alkaline phosphatase increased	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Blood cholesterol increased	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	4 ( 4.5)	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	3 ( 3.4)	0	0
Blood creatinine increased	6 ( 6.8)	2 ( 2.3)	4 ( 4.5)	0	0	0
Blood glucose increased	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Blood iron decreased	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0
Blood phosphorus decreased	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Blood pressure increased	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Body temperature increased	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
C-reactive protein increased	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Electrocardiogram ST-T change	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	4 ( 4.5)	0	0
Haemoglobin decreased	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
International normalised ratio increased	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 12 of 24

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Intraocular pressure increased	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Lipase increased	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0
Lymphocyte count decreased	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 13 of 24



Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Investigations (continued)	4 ( 4.5)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	0	0	0
Platelet count decreased						
Transaminases increased	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Weight decreased	14 ( 15.9)	6 ( 6.8)	8 ( 9.1)	0	0	0
Weight increased	5 ( 5.7)	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	29 ( 33.0)	17 ( 19.3)	12 ( 13.6)	7 ( 8.0)	0	0
Decreased appetite	20 ( 22.7)	15 ( 17.0)	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	0	0
Dehydration	6 ( 6.8)	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0
Diabetes mellitus	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Gout	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Hyperglycaemia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hyperkalaemia	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0
Hypernatraemia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hyperuricaemia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0
Hypoglycaemia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hypokalaemia	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0
Hypomagnesaemia	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Hyponatraemia	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	2 ( 2.3)	0	0
Hypophosphataemia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Malnutrition	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 14 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Metabolism and nutrition disorders (continued) Type 1 diabetes mellitus	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44 ( 50.0)	23 ( 26.1)	21 ( 23.9)	6 ( 6.8)	0	0
Arthralgia	15 ( 17.0)	10 ( 11.4)	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	0	0
Arthritis	5 ( 5.7)	2 ( 2.3)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	0	0
Back pain	12 ( 13.6)	4 ( 4.5)	8 ( 9.1)	1 ( 1.1)	0	0
Bone pain	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	1 ( 1.1)	0	0
Chondrocalcinosis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Flank pain	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	1 ( 1.1)	0	0
Groin pain	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	0	0	0
Muscle spasms	6 ( 6.8)	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Muscular weakness	6 ( 6.8)	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	0	0
Musculoskeletal discomfort	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Musculoskeletal disorder	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0
Myalgia	6 ( 6.8)	6 ( 6.8)	0	0	0	0
Neck pain	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0	0
Pain in extremity	16 ( 18.2)	9 ( 10.2)	7 ( 8.0)	1 ( 1.1)	0	0
Pain in jaw	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Rhabdomyolysis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Spinal pain	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 15 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (continued)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Synovial cyst						
Synovitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 ( 8.0)	2 ( 2.3)	5 ( 5.7)	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)
Basal cell carcinoma	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	0	0	0
Fibrous histiocytoma	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Melanocytic naevus	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Metastases to larynx	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Metastases to meninges	0	0	0	0	0	1 ( 1.1)
Neoplasm	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Pericardial effusion malignant	0	0	0	0	1 ( 1.1)	0
Squamous cell carcinoma	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	2 ( 2.3)	0	0
Tumour haemorrhage	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Tumour pain	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0
Nervous system disorders	33 ( 37.5)	19 ( 21.6)	14 ( 15.9)	2 ( 2.3)	0	0
Amnesia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Aphasia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Apraxia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Cognitive disorder	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 16 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Nervous system disorders (continued)	12 ( 13.6)	12 ( 13.6)	0	0	0	0
Dizziness						
Dizziness exertional	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Dysgeusia	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0
Encephalopathy	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Fine motor skill dysfunction	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Headache	10 ( 11.4)	8 ( 9.1)	2 ( 2.3)	0	0	0
Hypoaesthesia	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	0	0	0
Lethargy	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Migraine	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Neuropathy peripheral	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	2 ( 2.3)	0	0	0
Paraesthesia	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0	0
Parkinson's disease	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Parosmia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Presyncope	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Restless legs syndrome	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Sciatica	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Sinus headache	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Somnolence	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Speech disorder	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 17 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Nervous system disorders (continued)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Sudden onset of sleep						
Syncope	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Tremor	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	22 ( 25.0)	15 ( 17.0)	7 ( 8.0)	2 ( 2.3)	0	0
Agitation	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Anxiety	8 ( 9.1)	5 ( 5.7)	3 ( 3.4)	0	0	0
Confusional state	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Delirium	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0
Depression	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	0	0	0
Insomnia	6 ( 6.8)	4 ( 4.5)	2 ( 2.3)	0	0	0
Restlessness	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Sleep disorder	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	9 ( 10.2)	3 ( 3.4)	6 ( 6.8)	3 ( 3.4)	0	0
Acute kidney injury	3 ( 3.4)	0	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	0	0
Anuria	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Dysuria	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Haematuria	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Hydronephrosis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Nephrolithiasis	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 18 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Renal and urinary disorders (continued)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Pollakiuria						
Renal failure	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Tubulointerstitial nephritis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Urinary retention	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	8 ( 9.1)	7 ( 8.0)	1 ( 1.1)	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Gynaecomastia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Oedema genital	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Penile adhesion	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Prostatitis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Pruritus genital	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Scrotal oedema	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Scrotal swelling	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33 ( 37.5)	20 ( 22.7)	13 ( 14.8)	4 ( 4.5)	0	1 ( 1.1)
Allergic cough	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Allergic sinusitis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Aspiration	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 19 of 24

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	1 ( 1.1)
Cough	16 ( 18.2)	11 ( 12.5)	5 ( 5.7)	0	0	0

---

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 20 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (continued)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Dysphonia						
Dyspnoea	10 ( 11.4)	8 ( 9.1)	2 ( 2.3)	0	0	0
Dyspnoea exertional	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Epistaxis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hiccups	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	2 ( 2.3)	0	0	0
Nasal congestion	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	4 ( 4.5)	4 ( 4.5)	0	0	0	0
Pharyngeal erythema	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Pleural effusion	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	2 ( 2.3)	0	0
Pneumonitis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Pneumothorax	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Productive cough	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0
Rales	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Rhinitis allergic	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Sinus congestion	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Sneezing	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	41 ( 46.6)	35 ( 39.8)	6 ( 6.8)	1 ( 1.1)	0	0
Actinic keratosis	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0
Alopecia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 21 of 24



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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (continued)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Blister						
Dermal cyst	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Dermatitis	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Dermatitis bullous	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Dermatitis contact	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Diabetic foot	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Dry skin	5 ( 5.7)	5 ( 5.7)	0	0	0	0
Ecchymosis	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Eczema	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Erythema	5 ( 5.7)	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	0	0	0
Hyperhidrosis	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Night sweats	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0	0
Pain of skin	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Papule	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Pruritus	12 ( 13.6)	12 ( 13.6)	0	0	0	0
Pruritus generalised	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Rash	13 ( 14.8)	12 ( 13.6)	1 ( 1.1)	0	0	0
Rash maculo-papular	5 ( 5.7)	5 ( 5.7)	0	0	0	0
Rash pruritic	2 ( 2.3)	2 ( 2.3)	0	0	0	0
Rosacea	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Sebaceous hyperplasia	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 22 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (continued)	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Seborrheic dermatitis						
Skin disorder	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Skin lesion	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Skin plaque	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Skin ulcer	2 ( 2.3)	0	2 ( 2.3)	0	0	0
Swelling face	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Vitiligo	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Vascular disorders	17 ( 19.3)	8 ( 9.1)	9 ( 10.2)	11 ( 12.5)	0	0
Deep vein thrombosis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0
Flushing	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Haematoma	3 ( 3.4)	3 ( 3.4)	0	0	0	0
Haemorrhage	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Hypertension	5 ( 5.7)	1 ( 1.1)	4 ( 4.5)	6 ( 6.8)	0	0
Hypotension	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	2 ( 2.3)	0	0
Jugular vein thrombosis	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Lymphoedema	5 ( 5.7)	3 ( 3.4)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	0	0
Peripheral artery occlusion	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0
Superior vena cava syndrome	0	0	0	1 ( 1.1)	0	0
Thrombophlebitis superficial	1 ( 1.1)	0	1 ( 1.1)	0	0	0

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 23 of 24

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2g: TEAEs by Primary System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Including Worst Case Toxicity Grades - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)					
	Grade <=2 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Not Coded	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0
Left thigh actinic lesion	1 ( 1.1)	1 ( 1.1)	0	0	0	0

MedDRA version 21.1

Subjects are reported according to the worst grade of TEAE experienced within each SOC and PT.

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02G.SAS 26JUN2019:15:41 Page 24 of 24

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.31: Overview of Immune-Related TEAEs and Infusion Related Reactions by Severity - SAF Analysis Set

Number of Subjects with:	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Any treatment emergent irAE	19 ( 21.6)
Any serious treatment emergent irAE	5 ( 5.7)
Treatment emergent irAE of worst case toxicity:	
Grade 5	0
Grade 4	1 ( 1.1)
Grade 3	3 ( 3.4)
Grade 2	8 ( 9.1)
Grade 1	6 ( 6.8)
Any grade >=3 treatment emergent irAE	4 ( 4.5)
Any grade <=2 treatment emergent irAE	14 ( 15.9)

---

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE31.SAS 26JUN2019:12:59

Page 1 of 3

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.31: Overview of Immune-Related TEAEs and Infusion Related Reactions by Severity - SAF Analysis Set

Number of Subjects with:	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Any treatment emergent IRR	19 ( 21.6)
Any serious treatment emergent IRR	1 ( 1.1)
Treatment emergent IRR of worst case toxicity:	
Grade 5	0
Grade 4	0
Grade 3	0
Grade 2	14 ( 15.9)
Grade 1	5 ( 5.7)
Any grade >=3 treatment emergent IRR	0
Any grade <=2 treatment emergent IRR	19 ( 21.6)

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIostatistics\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE31.SAS 26JUN2019:12:59

Page 2 of 3

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

### 15.3: Safety Data

#### 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.31: Overview of Immune-Related TEAEs and Infusion Related Reactions by Severity - SAF Analysis Set

	Avelumab
Number of Subjects with:	N=88 (100%)
	n (%)

#### NCI-CTCAE version 4.0

TEAEs are defined as events that start during the time from the first dose of study drug to the last dose date + 30 days or earliest date of subsequent anti-cancer drug therapy minus 1 day, whichever occurs first. Subjects are reported according to the worst grade of TEAE experienced; no imputation of missing grades is performed. irAE = Immune-related adverse event. Updated definition: based on case definition classified by Sponsor medical review. IRR = Infusion related reaction, based on pre-specified MedDRA (version 21.1) preferred terms in Listing 16.2.7.9; terms in Listing 16.2.7.9; those in the 'Symptom' special AE category must occur post-infusion on the same day, and resolve within two days after onset; those in the 'Reaction' special AE category must occur post-infusion on the same day or the next day, irrespective of resolution date.

---

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE31.SAS 26JUN2019:12:59 Page 3 of 3

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2b: TEAEs by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT): Incidence >= 10% or Both  
Incidence >= 1% and >= 10 Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Blood and lymphatic system disorders	
Anaemia	16 ( 18.2)
Gastrointestinal disorders	
Abdominal pain	14 ( 15.9)
Constipation	16 ( 18.2)
Diarrhoea	23 ( 26.1)
Nausea	24 ( 27.3)
Vomiting	13 ( 14.8)
General disorders and administration site conditions	
Asthenia	11 ( 12.5)
Chills	10 ( 11.4)
Disease progression	9 ( 10.2)
Fatigue	35 ( 39.8)
Oedema peripheral	19 ( 21.6)
Pyrexia	9 ( 10.2)
Injury, poisoning and procedural complications	
Infusion related reaction	13 ( 14.8)

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02B.SAS 30APR2019:17:14 Page 1 of 3

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

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

## 15.3: Safety Data

## 15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2b: TEAEs by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT): Incidence  $\geq$  10% or Both  
Incidence  $\geq$  1% and  $\geq$  10 Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Investigations	
Weight decreased	14 ( 15.9)
Metabolism and nutrition disorders	
Decreased appetite	21 ( 23.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Arthralgia	16 ( 18.2)
Back pain	13 ( 14.8)
Pain in extremity	17 ( 19.3)
Nervous system disorders	
Dizziness	12 ( 13.6)
Headache	10 ( 11.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	16 ( 18.2)
Dyspnoea	10 ( 11.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Pruritus	12 ( 13.6)
Rash	13 ( 14.8)

---

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02B.SAS 30APR2019:17:14 Page 2 of 3



Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.2b: TEAEs by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT): Incidence  $\geq$  10% or Both  
Incidence  $\geq$  1% and  $\geq$  10 Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Vascular disorders Hypertension	11 ( 12.5)

MedDRA version 21.1

---

Source: ADAE 30APR2019 13:57; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\36\_MO\_FOLLOWUP\TAE02B.SAS 30APR2019:17:14 Page 3 of 3

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.4b: Serious TEAEs by SOC and PT: Incidence of >= 5% or Both Incidence >= 1% and >= 10 Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%) n (%)
General disorders and administration site conditions Disease progression	9 ( 10.2)

MedDRA version 21.1

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.13b: TEAEs of Grade >=3 by SOC and PT: Incidence >= 5% or Both Incidence >= 1% and >= 10 Patients Affected - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%)  TEAE Grade >= 3 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	
Anaemia	10 ( 11.4)
Lymphopenia	6 ( 6.8)
General disorders and administration site conditions	
Disease progression	8 ( 9.1)
Vascular disorders	
Hypertension	6 ( 6.8)

MedDRA version 21.1, NCI-CTCAE version 4.0.

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

---

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.11: TEAEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation by SOC and PT - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Subjects with at least one event	10 ( 11.4)
Blood and lymphatic system disorders	2 ( 2.3)
Anaemia	1 ( 1.1)
Thrombocytopenia	1 ( 1.1)
Cardiac disorders	1 ( 1.1)
Pericardial effusion	1 ( 1.1)
Gastrointestinal disorders	2 ( 2.3)
Autoimmune colitis	1 ( 1.1)
Ileus	1 ( 1.1)
Immune system disorders	1 ( 1.1)
Autoimmune disorder	1 ( 1.1)
Investigations	4 ( 4.5)
Alanine aminotransferase increased	1 ( 1.1)
Blood creatine phosphokinase increased	1 ( 1.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 ( 1.1)
Neutrophil count decreased	1 ( 1.1)

---

Source: ADAE 14DEC2018 14:16; Listing 16.2.7.2; SDTM package: 14DEC2018  
EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\TAE11.SAS 14DEC2018:14:19

Page 1 of 2

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.11: TEAEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation by SOC and PT - SAF Analysis Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Investigations (continued) Transaminases increased	1 ( 1.1)

MedDRA version 21.1

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.1a: Overview of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs):

Sensitivity Analysis Without MedDRA PT Disease Progression - SAF Analysis Set

Number of Subjects with:	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Any TEAE	86 ( 97.7)
Any trial drug related TEAE	68 ( 77.3)
Any serious TEAE	45 ( 51.1)
Any trial drug related serious TEAE	9 ( 10.2)
Any grade >=3 TEAE	62 ( 70.5)
Any trial drug related grade >=3 TEAE	10 ( 11.4)
Any TEAE leading to death	6 ( 6.8)
Any trial drug related TEAE leading to death	0
Any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	10 ( 11.4)
Any trial drug related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	8 ( 9.1)
Any treatment emergent irAE (Original Definition)	21 ( 23.9)
Any treatment emergent irAE (Updated Definition)	19 ( 21.6)
Any trial drug related treatment emergent irAE (Original Definition)	12 ( 13.6)

Source: ADAE 14MAR2019 15:39; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\TAE01A.SAS 15MAR2019:16:57

Page 1 of 2

Protocol: EMR 100070-003 Part A Cutoff date: 14Sep2018 (36 Month Follow-up Analysis)

15.3: Safety Data

15.3.1: Display of Adverse Events

Part A Table 15.3.1.1a: Overview of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs):

Sensitivity Analysis Without MedDRA PT Disease Progression - SAF Analysis Set

	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Number of Subjects with:	
Any trial drug related treatment emergent irAE (Updated Definition)	16 ( 18.2)
Any treatment emergent IRR (Original Definition)	15 ( 17.0)
Any treatment emergent IRR (Updated Definition)	19 ( 21.6)
Any trial drug related treatment emergent IRR (Original Definition)	15 ( 17.0)
Any trial drug related treatment emergent IRR (Updated Definition)	19 ( 21.6)

NCI-CTCAE version 4.0

Events coded as MedDRA PT 'Disease progression' are excluded from this sensitivity analysis.

TEAEs are defined as events that start during the time from the first dose of study drug to the last dose date + 30 days or earliest date of subsequent anti-cancer drug therapy minus 1 day, whichever occurs first.

Related TEAEs are events with relationship missing, unknown or yes.

irAE = Immune-related adverse event. Original definition: based on pre-specified MedDRA (version 21.1) preferred terms in Listing 16.2.7.8.1. Updated definition: based on case definition classified by medical review.

IRR = Infusion related reaction. Original definition: based on pre-specified MedDRA (version 21.1) preferred terms in Listing 16.2.7.9.1, with onset on study drug dosing date (not prior to the infusion of study drug).

Updated definition: based on pre-specified MedDRA (version 21.1) preferred terms in Listing 16.2.7.9; those in the 'Symptom' special AE category must occur post-infusion on the same day, and resolve within two days after onset; those in the 'Reaction' special AE category must occur post-infusion on the same day or the next day, irrespective of resolution date.

Source: ADAE 14MAR2019 15:39; Listing 16.2.7.1; SDTM package: 14DEC2018

EMD\_SERONO\MSB0010718C\ZWA21669\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\GERMANY HTA\TAE01A.SAS 15MAR2019:16:57

Page 2 of 2