

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio®)

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 4A

*Avelumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des
Urothelkarzinoms*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	29
4.2 Methodik.....	41
4.2.1 Fragestellung.....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	43
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.....	49
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.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	90
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	93
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	101
4.3.1.3.1.3 EQ-5D VAS – RCT.....	109
4.3.1.3.1.4 DRS-P – RCT.....	118

4.3.1.3.1.5	NFBISI-18 – RCT.....	127
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	137
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	145
4.3.1.3.2.1	Progressionsfreies Überleben – RCT	156
4.3.1.3.2.2	EQ-5D VAS – RCT.....	157
4.3.1.3.2.3	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	159
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	161
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	161
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	161
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	161
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	161
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	162
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	162
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	165
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	165
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	165
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	165
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	166
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	167
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	167
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	169
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	171
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	171
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	171
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	172
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	184
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	184
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	184
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	185
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	185
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	185
4.6	Referenzliste.....	186
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		193

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	197
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	199
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	200
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	263
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	276
Anhang 4-G : A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Bladder 100	293
G.1 Definition der infusionsbedingten Reaktionen	293
G.2 Definition der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse	293
Anhang 4-H : Weitere Analysen	297
H.1 Gesamtüberleben	297
H.2 Progressionsfreies Überleben	298
H.3 EQ-5D VAS.....	302
H.4 DRS-P.....	304
H.5 NFBISI-18	306
H.6 Unerwünschte Ereignisse	308
Anhang 4-I : Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates	443
I.1 Gesamtüberleben.....	443
I.2 Unerwünschte Ereignisse	445
Anhang 4-J : Weitere Subgruppenanalysen	454

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Bladder 100	34
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-3: Zusammensetzung des NFBISI-18 und seiner Subskalen	59
Tabelle 4-4: Berücksichtigte Subgruppen	67
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-6: Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte der Studie JAVELIN Bladder 100.....	73
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-15: Therapieabbrüche und Therapiedauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	93
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen)	98
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Darstellung der gegen den Krebs gerichteten Folgetherapien).....	99
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	101
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen)	107
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Zeit bis zur Folgetherapie)	107
Tabelle 4-30: Operationalisierung von EQ-5D VAS	109
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-32: Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-33: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Betrachtung der Rücklaufquote)	114
Tabelle 4-35: Operationalisierung von DRS-P	118
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DRS-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-37: Beobachtungsdauer für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-39: Ergebnisse für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Betrachtung der Rücklaufquote)	123
Tabelle 4-40: Operationalisierung von NFBISI-18.....	127
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NFBISI-18 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-42: Beobachtungsdauer für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-43: Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	130
Tabelle 4-44: Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse weiterer Subskalen/Items).....	132

Tabelle 4-45: Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Betrachtung der Rücklaufquote)	133
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	137
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-48: Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Gesamtraten).....	141
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse)	142
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse)	143
Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	147
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Interaktions- bzw. Heterogenitätstest). 150	
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-57: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	161
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	162
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	163
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	163
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	164
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	166
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	167
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	167
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	170
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	170

Tabelle 4-69: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Bladder 100	175
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	184
Tabelle 4-71 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab	194
Tabelle 4-72 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab	195
Tabelle 4-73 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab	195
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Bladder 100 ...	263
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Bladder 100	277
Tabelle 4-76 (Anhang): PT für die Definition immunvermittelter unerwünschter Ereignisse	294
Tabelle 4-77 (Anhang): Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der objektiven Ansprechrate nach Randomisierung) ...	300
Tabelle 4-78 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	302
Tabelle 4-79 (Anhang): Ergebnisse für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	304
Tabelle 4-80 (Anhang): Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	306
Tabelle 4-81 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Gesamtraten unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse)	314
Tabelle 4-82 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der nicht schweren unerwünschten Ereignisse und nicht schweren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse)	317
Tabelle 4-83 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)	320
Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)	370
Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)	381
Tabelle 4-86 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen häufiger unerwünschter Ereignisse unterteilt nach SOC/PT (Interaktionstest)	393

Tabelle 4-87 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)	400
Tabelle 4-88 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)	428
Tabelle 4-89 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)	433
Tabelle 4-90 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	443
Tabelle 4-91 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Gesamtraten)	445
Tabelle 4-92 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse)	448
Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse)	452

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)	97
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)	106
Abbildung 4: Deskriptive Verlaufsdarstellung (Änderung gegenüber Studienbeginn) für EQ-5D VAS (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)	113
Abbildung 5: Deskriptive Verlaufsdarstellung (Änderung gegenüber Studienbeginn) für DRS-P (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)	122
Abbildung 6: Deskriptive Verlaufsdarstellung (Änderung gegenüber Studienbeginn) für NFBISI-18 (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)	131
Abbildung 7 (Anhang): Patientenfluss in der Studie JAVELIN Bladder 100	275
Abbildung 8 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Per Protocol Population)	297
Abbildung 9 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben nach Prüfarztbewertung (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)	298
Abbildung 10 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)	299
Abbildung 11 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre	301
Abbildung 12 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre	301
Abbildung 13 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	308
Abbildung 14 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	308
Abbildung 15 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	309
Abbildung 16 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	309
Abbildung 17 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	310
Abbildung 18 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	310

Abbildung 19 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	311
Abbildung 20 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	311
Abbildung 21 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schweren infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	312
Abbildung 22 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	312
Abbildung 23 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	313
Abbildung 24 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	315
Abbildung 25 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	315
Abbildung 26 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	316
Abbildung 27 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	318
Abbildung 28 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten nicht schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	318
Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten nicht schweren infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	319
Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	329
Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Anämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	329
Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Thrombozytopenie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	330
Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Herzerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	330
Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	331

Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Endokrine Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	331
Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypothyreose (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)..	332
Abbildung 37 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperthyroidismus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	332
Abbildung 38 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Augenerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	333
Abbildung 39 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	333
Abbildung 40 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Diarrhoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	334
Abbildung 41 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Obstipation (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	334
Abbildung 42 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Übelkeit (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	335
Abbildung 43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Erbrechen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	335
Abbildung 44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Abdominalschmerz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	336
Abbildung 45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Mundtrockenheit (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	336
Abbildung 46 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	337
Abbildung 47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ermüdung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	337
Abbildung 48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Asthenie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	338
Abbildung 49 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Fieber (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	338
Abbildung 50 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schüttelfrost (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)....	339
Abbildung 51 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ödem peripher (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	339

Abbildung 52 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Grippeähnliche Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	340
Abbildung 53 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	340
Abbildung 54 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	341
Abbildung 55 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Harnwegsinfektion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	341
Abbildung 56 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Nasopharyngitis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	342
Abbildung 57 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Grippe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	342
Abbildung 58 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Infektion der oberen Atemwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	343
Abbildung 59 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	343
Abbildung 60 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	344
Abbildung 61 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Sturz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	344
Abbildung 62 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	345
Abbildung 63 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Amylase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	345
Abbildung 64 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	346
Abbildung 65 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Alaninaminotransferase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	346
Abbildung 66 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Lipase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) ..	347

Abbildung 67 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	347
Abbildung 68 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Gewicht erniedrigt (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	348
Abbildung 69 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Aspartataminotransferase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	348
Abbildung 70 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	349
Abbildung 71 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	349
Abbildung 72 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	350
Abbildung 73 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	350
Abbildung 74 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperglykämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	351
Abbildung 75 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypertriglyzeridämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	351
Abbildung 76 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperurikämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	352
Abbildung 77 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypophosphatämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	352
Abbildung 78 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperkaliämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).	353
Abbildung 79 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyponatriämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	353
Abbildung 80 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	354
Abbildung 81 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Arthralgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	354
Abbildung 82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Rückenschmerzen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	355

Abbildung 83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Myalgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	355
Abbildung 84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerz in einer Extremität (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	356
Abbildung 85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	356
Abbildung 86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	357
Abbildung 87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Krebschmerzen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	357
Abbildung 88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	358
Abbildung 89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Kopfschmerzen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	358
Abbildung 90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schwindelgefühl (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	359
Abbildung 91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Periphere sensorische Neuropathie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	359
Abbildung 92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	360
Abbildung 93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schlaflosigkeit (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	360
Abbildung 94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	361
Abbildung 95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hämaturie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	361
Abbildung 96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Dysurie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	362
Abbildung 97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Akute Nierenschädigung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	362

Abbildung 98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	363
Abbildung 99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Beckenschmerz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	363
Abbildung 100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	364
Abbildung 101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Husten (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	364
Abbildung 102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Dyspnoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	365
Abbildung 103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerzen im Oropharynx (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	365
Abbildung 104 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	366
Abbildung 105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Pruritus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	366
Abbildung 106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	367
Abbildung 107 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Trockene Haut (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	367
Abbildung 108 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag makulo-papuloes (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	368
Abbildung 109 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	368
Abbildung 110 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypertonie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	369
Abbildung 111 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	373
Abbildung 112 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten mit dem PT Anämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).	373
Abbildung 113 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	374

Abbildung 114 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	374
Abbildung 115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	375
Abbildung 116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit dem PT Harnwegsinfektion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	375
Abbildung 117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	376
Abbildung 118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	376
Abbildung 119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit dem PT Lipase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	377
Abbildung 120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit dem PT Amylase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	377
Abbildung 121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	378
Abbildung 122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	378
Abbildung 123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	379
Abbildung 124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	379
Abbildung 125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	380
Abbildung 126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	383
Abbildung 127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)	383

Abbildung 128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	384
Abbildung 129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	384
Abbildung 130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Harnwegsinfektion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	385
Abbildung 131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	385
Abbildung 132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	386
Abbildung 133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set).....	386
Abbildung 134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: ja.....	389
Abbildung 135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: nein.....	389
Abbildung 136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich.....	390
Abbildung 137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich.....	390
Abbildung 138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: weiß.....	391
Abbildung 139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: asiatisch.....	391
Abbildung 140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: andere.....	392

Abbildung 141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: weiß.....	405
Abbildung 142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: asiatisch.....	405
Abbildung 143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: andere.....	406
Abbildung 144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Diarrhoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: ja	406
Abbildung 145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Diarrhoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: nein	407
Abbildung 146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich	407
Abbildung 147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich	408
Abbildung 148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: komplettes oder teilweises Ansprechen.....	409
Abbildung 149 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: stabile Erkrankung.....	410
Abbildung 150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich	410
Abbildung 151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich	411
Abbildung 152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: weiß.....	411
Abbildung 153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: asiatisch.....	412

Abbildung 154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: andere.....	412
Abbildung 155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: viszeral.....	413
Abbildung 156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: nicht-viszeral	414
Abbildung 157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre	414
Abbildung 158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre	415
Abbildung 159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: komplettes oder teilweises Ansprechen.....	416
Abbildung 160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: stabile Erkrankung	417
Abbildung 161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre	417
Abbildung 162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre	418
Abbildung 163 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: komplettes oder teilweises Ansprechen	419
Abbildung 164 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: stabile Erkrankung.....	420
Abbildung 165 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Arthralgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre.....	421

Abbildung 166 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Arthralgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre.....	421
Abbildung 167 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Myalgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe ECOG-PS zu Baseline: 0	422
Abbildung 168 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Myalgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe ECOG-PS zu Baseline: ≥ 1	423
Abbildung 169 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Pruritus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Kreatinin-Clearance zu Baseline: < 60 ml/min.....	424
Abbildung 170 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Pruritus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Kreatinin-Clearance zu Baseline: ≥ 60 ml/min.....	424
Abbildung 171 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: viszeral.....	425
Abbildung 172 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: nicht-viszeral	426
Abbildung 173 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: ja	426
Abbildung 174 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: nein	427
Abbildung 175 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: < 65 Jahre.....	429
Abbildung 176 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre.....	430
Abbildung 177 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich	431

Abbildung 178 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich	432
Abbildung 179 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre	435
Abbildung 180 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre	436
Abbildung 181 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich	437
Abbildung 182 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich	438
Abbildung 183 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre	438
Abbildung 184 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre	439
Abbildung 185 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich ..	439
Abbildung 186 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich....	440
Abbildung 187 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe PD-L1-Status zu Baseline: negativ	440
Abbildung 188 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe PD-L1-Status zu Baseline: positiv	441
Abbildung 189 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe PD-L1-Status zu Baseline: unbekannt	441

Abbildung 190 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: ja	442
Abbildung 191 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: nein	442
Abbildung 192 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Full Analysis Set)	444
Abbildung 193 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	446
Abbildung 194 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	446
Abbildung 195 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	447
Abbildung 196 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	447
Abbildung 197 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	449
Abbildung 198 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	449
Abbildung 199 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	450
Abbildung 200 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	450
Abbildung 201 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schweren infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	451
Abbildung 202 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	451
Abbildung 203 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)	453

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ARG	Argentinien
AST	Aspartataminotransferase
AUS	Australien
BEL	Belgien
BICR	Blinded Independent Central Review
BRA	Brasilien
BSC	Best Supportive Care
C	Zyklus
CAN	Kanada
CD	Cluster of Differentiation
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration (Maximum Plasma Concentration)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CT	Computertomografie
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
C_{trough}	Minimale Plasmakonzentration (Trough Plasma Concentration)
CZE	Tschechien
D	Tag
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNK	Dänemark
DRS	Disease-Related Symptoms
DRS-E	Disease-Related Symptoms – Emotional
DRS-P	Disease-Related Symptoms – Physical
ECOG-PS	Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
ESP	Spanien
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FACT-BI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
FRA	Frankreich
FU	Follow-up
FUP	Short-Term-Follow-up
FWB	Function and Well-Being
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBR	Vereinigtes Königreich
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis
GRC	Griechenland
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HKG	Hong Kong
HR	Hazard Ratio
HUN	Ungarn
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN- α	Interferon-alpha
IL-2	Interleukin 2
IND	Indien
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology

Abkürzung	Bedeutung
ISR	Israel
ITA	Italien
ITT	Intention to treat
IWR	Interactive Web Response
JPN	Japan
KI (CI)	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KOR	Korea
LS	Least-Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEX	Mexiko
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)
MRT	Magnetresonanztomografie
NB	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ND	Nicht dargestellt
NE	Nicht erreicht
NFBISI-18	National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18
NLD	Niederlande
NOR	Norwegen
NZL	Neuseeland
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death Protein 1)

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1/-L2	Programmierter Zelltod-Ligand 1/-Ligand 2 (Programmed Cell Death Ligand 1/Ligand 2)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
POL	Polen
PP	Per Protocol
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PRT	Portugal
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
RUS	Russland
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stabile Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SRB	Serbien
Std	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SWE	Schweden
TNM	Tumor-Nodule-Metastases
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSE	Treatment Side Effects
TWN	Taiwan

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Avelumab (Bavencio®) ist als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, angezeigt. Die Zulassung für die Indikationserweiterung von Avelumab für die Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, wurde von der Europäischen Kommission am 21. Januar 2021 erteilt.

In Modul 4A dieses Dokuments wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avelumab in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) anhand einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT; Randomized Controlled Trial) bewertet.

Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab wurden verschiedene Datenquellen herangezogen. Die systematische Literaturrecherche (durchgeführt in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online [MEDLINE], Excerpta Medica Database [EMBASE] und Cochrane Central Register of Controlled Trials) und die Suche in Studienregistern (durchgeführt in den Registern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register [EU-CTR], International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP] Search Portal der Weltgesundheitsorganisation [WHO; World Health Organization]) dienten zur Identifikation aller relevanten RCT für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab. Zusätzlich wurde in den Datenbanken Clinical Data der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA; European Medicines Agency), im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA gezielt nach weiteren Ergebnisberichten der zuvor identifizierten Studien gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurde eine systematische Literaturrecherche und Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Im Rahmen der Recherche wurde neben der zulassungsbegründenden Studie JAVELIN Bladder 100 keine weitere Evidenz identifiziert, die für die Nutzenbewertung relevant ist.

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

Patientenpopulation

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten unabhängig vom PD-L1-Status mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Avelumab als Monotherapie. Gemäß aktueller Fachinformation ist Avelumab einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 800 mg intravenös zu verabreichen. Die Behandlung mit Avelumab soll fortgesetzt werden, bis eine Progression auftritt oder sie vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die im vorliegenden Dossier zu bewertende Studie verwendet eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Zwischen den beiden Dosierungen besteht aus Sicht der EMA eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wird die vom G-BA vergebene zVT berücksichtigt. In einem Beratungsgespräch am 09. Juli 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-106) legte der G-BA BSC als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet fest.

Im Rahmen der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 erhielten die Patienten im Kontrollarm BSC als Monotherapie. Somit ermöglicht die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT BSC.

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 Gesundheitszustandes, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen, bestimmt.

Studientypen

Mit der zulassungsbegründenden Studie JAVELIN Bladder 100 liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe werden nicht einbezogen.

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

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

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben nach Blinded Independent Central Review (BICR)-Bewertung gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1
 - Patientenberichtete Fragebögen zur Symptomatik
 - EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen (EQ-5D) Visual Analogue Scale (VAS)
 - Subskala Disease-Related Symptoms – Physical (DRS-P) des Fragebogens National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18 (NFBISI-18)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - NFBISI-18
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (definiert als unerwünschte Ereignisse mit National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
 - Infusionsbedingte Reaktionen
 - Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Die Analysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und einem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Behandlungseffekt wird das Hazard Ratio (HR) herangezogen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird zusätzlich angegeben.

Die Analysen der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, DRS-P und NFBISI-18 basieren jeweils auf einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM; Mixed Model for Repeated Measures). Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird

basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g herangezogen. Von einer klinisch relevanten Effektstärke wird ausgegangen, wenn das zugehörige 95%-Konfidenzintervall (KI) vollständig oberhalb von 0,2 bzw. unterhalb von -0,2 liegt.

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie unter Verwendung der NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Die Kodierung der unterschiedlichen Symptome bzw. Diagnosen erfolgte anhand von Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und infusionsbedingte Reaktionen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert.

In Anbetracht von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen der Studie JAVELIN Bladder 100 werden für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der jeweiligen Kategorie als maßgeblich betrachtet. Hierfür werden ein Cox-Regressionsmodell und ein zweiseitiger Log-Rank-Test herangezogen. Als Behandlungseffekt wird das Hazard Ratio herangezogen. In Fällen, in denen das Hazard Ratio allein nicht sinnvoll interpretiert werden kann, werden zur Beurteilung des Behandlungseffekts die Inzidenzen in den einzelnen Studienarmen ergänzend herangezogen. In Fällen, in denen das Hazard Ratio nicht berechnet werden kann, wird der Behandlungseffekt anhand der Inzidenzen beurteilt und als Relatives Risiko (RR) ergänzend dargestellt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird zusätzlich angegeben.

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

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

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Geografische Region
- Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie
- Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie
- PD-L1 (programmierter Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death 1 Ligand)-Status zu Baseline

- Induktionstherapie in der Erstlinie
- Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline
- Kreatinin-Clearance zu Baseline
- Leberläsionen zu Baseline
- Lungenläsionen zu Baseline

Die Subgruppenanalysen zu den oben aufgeführten Merkmalen waren für die Studie JAVELIN Bladder 100 im statistischen Analyseplan a priori festgelegt. Ausnahme bildet der PD-L1-Status, welcher in den präspezifizierten Analysen der Studie nicht als Subgruppenfaktor berücksichtigt wurde, da die Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren gemäß Studienprotokoll als eigenständige Subpopulation betrachtet wurden. Zur Identifizierung von Effektmodifikationen wurde gemäß den Vorgaben der Modulvorlage pro Endpunkt für jedes Subgruppenmerkmal ein Interaktions- bzw. Heterogenitätstest durchgeführt. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Effektmodifikation ($p < 0,05$) werden für den betreffenden Endpunkt separate Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen präsentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mittels der Literatur- und Registerrecherchen wurde die Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 als relevante Datenquelle identifiziert.

Im Rahmen der Studie JAVELIN Bladder 100 erhielten die Patienten entweder Avelumab (plus BSC) oder BSC als Monotherapie. Somit ermöglicht die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT BSC.

Mit der Studie JAVELIN Bladder 100 liegt der Nutzenbewertung von Avelumab für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, eine randomisierte, kontrollierte, offene, multinationale und multizentrische Phase-III-Studie zugrunde. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die Studie dem Evidenzlevel Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie JAVELIN Bladder 100 als niedrig eingestuft und die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Aufgrund ihrer hohen Aussagekraft erlaubt die Studie JAVELIN Bladder 100 die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis einzustufen.

Als maßgeblich für die Nutzenbewertung wird der der Zulassung zugrundeliegende Datenschnitt der Interimanalyse bzw. primären Analyse des Gesamtüberlebens¹ vom

¹ Da bereits die im Studienprotokoll a priori geplante Interimanalyse des Gesamtüberlebens einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten des Interventionsarms gezeigt hat, gilt diese Analyse als primäre Analyse des Gesamtüberlebens.

21. Oktober 2019 betrachtet; die für die Bewertung des Zusatznutzens präsentierten Ergebnisse im vorliegenden Dossier beziehen sich ausschließlich auf diesen Datenschnitt.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Bladder 100

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 21,4 vs. 14,3 HR: 0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median (Monate): 3,7 vs. 2,0 HR: 0,62 [0,52; 0,75]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Hedges' g: 0,12 [-0,04; 0,27]; 0,1416	
Symptomatik: DRS-P	Hedges' g: 0,08 [-0,08; 0,23]; 0,3283	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NFBISI-18	Hedges' g: 0,06 [-0,09; 0,22]; 0,4387	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	Median (Monate): 0,5 vs. 1,3 HR: 2,33 [1,97; 2,75]; <0,0001	
Schwere UE	Median (Monate): 8,0 vs. 15,6 HR: 1,50 [1,19; 1,88]; 0,0004	
Schwerwiegende UE	Median (Monate): 28,3 vs. 15,2 HR: 0,95 [0,73; 1,22]; 0,6663	
Zum Therapieabbruch führende UE ^a	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 95,28 [5,90; 1539,38] Inzidenz: 13,7% vs. 0%	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Jegliche immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 21,17 [8,62; 52,01]; <0,0001 Inzidenz: 29,4% vs. 1,4%	
Schwere immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 21,38 [2,89; 158,38]; <0,0001 Inzidenz: 7,0% vs. 0,3%	

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
Schwerwiegende immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 13,57 [1,79; 102,72]; 0,0010 Inzidenz: 4,7% vs. 0,3%	
Jegliche infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 149,43 [9,30; 2401,70] Inzidenz: 21,5% vs. 0%	
Schwere infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 7,02 [0,36; 135,40] Inzidenz: 0,9% vs. 0%	
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 9,03 [0,49; 167,01] Inzidenz: 1,2% vs. 0%	
Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse ^c		
Jegliche krankheitsbezogene UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 0,55 [0,37; 0,81]; 0,0026	
<p>a: Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass im Kontrollarm, aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC, keine Therapieabbrüche möglich sind.</p> <p>b: Da im Rahmen einer Behandlung mit BSC in der Regel keine Infusionen verabreicht werden, sind im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen zu erwarten.</p> <p>c: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebschmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse von Grad 5 waren.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Avelumab zeigt in der Studie JAVELIN Bladder 100 eine im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie bislang nicht erreichte statistisch signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate auf 21,4 Monate. Das Risiko zu versterben wurde um 31% gegenüber der zVT reduziert (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,0010$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm betrug nach einem Jahr 71% gegenüber 58% im Kontrollarm und nach zwei Jahren 48% gegenüber 37%. Die Robustheit dieses

Überlebensvorteils für Patienten des Interventionsarms wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Fazit Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt das zentrale Effektivitätsmaß in der Onkologie dar. Avelumab verlängert für alle Patienten im Anwendungsgebiet die Überlebensdauer im Vergleich zur zVT in der Erstlinien-Erhaltungstherapie um mehr als sieben Monate, was einen erheblichen patientenrelevanten Nutzen darstellt. In der Kategorie Mortalität wird aufgrund dieser Studienergebnisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie JAVELIN Bladder 10 lag die Zeit bis zur Progression oder Tod im Median bei 3,7 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,0 Monaten im Kontrollarm. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab im Vergleich zu BSC in der Erstlinien-Erhaltungstherapie gezeigt werden. Avelumab reduzierte das Risiko für eine Progression oder Tod um 38% gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,62 [0,52; 0,75]; $p < 0,0001$). Das Hinauszögern eines Progresses verlängert gleichzeitig die Zeit bis zum Einsetzen weiterer Folgetherapien. Unter der Therapie mit Avelumab wurde die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod signifikant verlängert und im Median erst nach 10,7 Monaten erreicht, unter BSC bereits nach 5,4 Monaten (HR [95%-KI]: 0,50 [0,42; 0,60]; $p < 0,0001$). Die Verzögerung der Notwendigkeit von Folgetherapien und Vermeidung damit verbundener Nebenwirkungen unterstreichen die Patientenrelevanz des statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebens. Diese Verbesserung der Lebenssituation unter der Therapie mit Avelumab stellt einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil gegenüber der zVT dar.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigten sich in der MMRM-Analyse in beiden Studienarmen über die gesamte Erhebungsdauer vergleichbare Ergebnisse (Hedges' g [95%-KI]: 0,12 [-0,04; 0,27]; $p = 0,1416$). Dies bestätigte die Sensitivitätsanalyse unter ausschließlicher Berücksichtigung der unter Behandlung erhobenen Werte in der MMRM-Analyse. Insgesamt bleibt der Gesundheitszustand trotz aktiver Therapie im Vergleich zur zVT mit Avelumab erhalten, was im Gesamtkontext einen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen darstellt.

DRS-P

Hinsichtlich des DRS-P zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer vergleichbare Ergebnisse in beiden Studienarmen. Die MMRM-Analyse des DRS-P ergab keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsarmen (Hedges' g [95%-KI]: 0,08 [-0,08; 0,23]; $p = 0,3283$). Die symptombezogene Lebensqualität bleibt unter einer Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten. Dies stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar.

Fazit Morbidität

Avelumab erzielt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem weitgehenden Erhalt des Gesundheitszustandes und der symptombezogenen Lebensqualität, was einen wesentlichen Aspekt für das Wohlbefinden der Patienten darstellt. Zudem wird unter Avelumab eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unabhängig vom PD-L1-Status erreicht und die Zeit bis zur Notwendigkeit einer Folgetherapie statistisch signifikant verlängert, so dass in der Gesamtbetrachtung in der Kategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NFBISI-18

In Bezug auf den NFBISI-18 Gesamtscore zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer in der MMRM-Analyse für beide Studienarme vergleichbare Ergebnisse (Hedges' g [95%-KI]: 0,06 [-0,09; 0,22]; p=0,4387). Dies bestätigte die Sensitivitätsanalyse unter ausschließlicher Berücksichtigung der unter Behandlung erhobenen Werte in der MMRM-Analyse. Dies spiegelt einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zur zVT wider.

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Ergebnissen des Fragebogens NFBISI-18 gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Therapie mit Avelumab und BSC. Bei Avelumab handelt es sich um eine hochwirksame immunonkologische Therapie, weshalb im Gegensatz zur nicht zielgerichteten Therapie im Kontrollarm generell mehr Nebenwirkungen zu erwarten sind. Gleichwohl zeigt die Auswertung, dass die Lebensqualität der Patienten ihrer eigenen Einschätzung nach unter Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten bleibt.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab erfolgt gegenüber der vom G-BA benannten zVT BSC. Bis zur Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom stand keine Therapiealternative zur Verfügung. Demzufolge ist bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Avelumab auf Basis der Ergebnisse der Studie JAVELIN Bladder 100 zu beachten, dass hier die Sicherheit und Verträglichkeit eines aktiven, hochwirksamen immunonkologischen Wirkstoffes mit einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen verglichen wird. Hierdurch sind im Vergleich zu BSC mehr unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Avelumab zu erwarten.

Insgesamt hat sich die gute Verträglichkeit von Avelumab auch in der Indikation Urothelkarzinom bestätigt. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen weitestgehend den bekannten aber gut behandelbaren Nebenwirkungen, die für Avelumab u. a. in den bereits zugelassenen Indikationen berichtet wurden. Daneben wurden indikationsspezifische unerwünschte Ereignisse, wie

Harnwegsinfekte, beobachtet, die für das vorliegende Anwendungsgebiet zu erwarten sind und dementsprechend in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auftraten.

Gesamtraten

Das Risiko für jegliche (HR [95%-KI]: 2,33 [1,97; 2,75]; $p < 0,0001$) und schwere (HR [95%-KI]: 1,50 [1,19; 1,88]; $p = 0,0004$) unerwünschte Ereignisse ist unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant erhöht. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,73; 1,22]; $p = 0,6663$). Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse traten bei 14% der Patienten unter der Behandlung mit Avelumab auf. Im Kontrollarm sind aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC keine Therapieabbrüche möglich.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Insgesamt traten jegliche immunvermittelte unerwünschte Ereignisse bei 29% der Patienten im Interventionsarm und bei 1% der Patienten im Kontrollarm auf. Schwere bzw. schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei 7% bzw. 5% der Patienten im Interventionsarm und jeweils bei $< 1\%$ der Patienten im Kontrollarm. Das Risiko für jegliche immunvermittelte (HR [95%-KI]: 21,17 [8,62; 52,01]; $p < 0,0001$), schwere immunvermittelte (HR [95%-KI]: 21,38 [2,89; 158,38]; $p < 0,0001$) und schwerwiegende immunvermittelte (HR [95%-KI]: 13,57 [1,79; 102,72]; $p = 0,0010$) unerwünschte Ereignisse ist im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm.

Da Avelumab zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren gehört, ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten, dass unter Avelumab im Vergleich zur Therapie mit BSC vermehrt immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auftreten. In der Fachinformation von Avelumab sind entsprechende Hinweise zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, wie bspw. die präventive Anwendung von Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum. Auch im Risikomanagement-Plan (RMP) sind bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt.

Aufgrund der Verabreichung von Avelumab als Infusion können infusionsbedingte Reaktionen nur im Interventionsarm beobachtet werden. Im Kontrollarm hingegen sollten keine infusionsbedingten Ereignisse auftreten, da BSC-Maßnahmen wie z. B. Antibiotikagabe oder Medikamente zur Schmerzlinderung in der Regel nicht als Infusion verabreicht werden müssen und aus ethischen Gründen auf eine Scheininfusion eines Placebos im Kontrollarm verzichtet wurde. Insgesamt traten jegliche infusionsbedingte Reaktionen bei 22% der Patienten im Interventionsarm auf, wobei nur in seltenen Fällen schwere ($< 1\%$) oder schwerwiegende (1%) infusionsbedingte Reaktionen beobachtet wurden. Die aufgetretenen Ereignisse waren bezüglich des Schweregrads von leichter bis moderater Intensität (NCI-CTCAE-Grad 1-3).

Da bekannt ist, dass bei der Verabreichung von Avelumab, speziell bei den ersten vier Gaben, infusionsbedingte Reaktionen auftreten können, sind in der Fachinformation entsprechende Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung enthalten.

Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich jeglicher krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse bestand für Patienten, die mit Avelumab behandelt wurden, ein statistisch signifikant geringeres Risiko im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 0,55 [0,37; 0,81]; p=0,0026).

Die in der Auswertung berücksichtigten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse basieren ausschließlich auf Ereignissen, die mit für den Patienten spürbaren Symptomen einhergehen. Progressionen, die mittels bildgebender Verfahren festgestellt wurden, werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das statistisch signifikant verzögerte Auftreten dieser Ereignisse steht im Einklang mit der statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens und stellt einen erheblichen Vorteil für Patienten unter Avelumab dar.

Fazit Verträglichkeit

In der Gesamtschau ergeben sich für die Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT für die unerwünschten Ereignisse positive wie auch negative Effekte. Avelumab ist seit 2017 bereits in anderen onkologischen Indikationen zugelassen. Bei den in der Studie JAVELIN Bladder 100 unter der Therapie mit Avelumab aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelt es sich vorwiegend um bekannte und gut behandelbare Nebenwirkungen. Die meisten mit der Behandlung mit Avelumab assoziierten unerwünschten Ereignisse klingen nach Einleitung geeigneter medizinischer Maßnahmen oder dem Absetzen von Avelumab ab. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 beobachteten unerwünschten Ereignisse waren meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung: Lediglich 15% der Patienten im Interventionsarm zeigten unerwünschte Ereignisse von Grad 4 oder 5, wohingegen im Kontrollarm bei 22% der Patienten unerwünschte Ereignisse von Grad 4 oder 5 auftraten. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse von Grad 4 oder 5 traten bei keinem Patienten auf.

Bei der Abwägung des Zusatznutzens von Avelumab ist zu beachten, dass es im Anwendungsgebiet von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms ungeachtet des PD-L1-Status derzeit keine Behandlungsalternative für die Patienten gibt. Unter Berücksichtigung des bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofils von Avelumab sowie unter Abwägung der gezeigten Behandlungsunterschiede in den Verträglichkeitsendpunkten, einschließlich der beobachteten Vorteile hinsichtlich des Hinauszögerns krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse, ergibt sich für die Endpunktkategorie Verträglichkeit insgesamt kein Zusatznutzen im Vergleich zu BSC.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Therapie mit Avelumab ergab sich ungeachtet des PD-L1-Status in der Studie JAVELIN Bladder 100 für den primären Endpunkt eine bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Patienten im Interventionsarm. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich durch die Therapie mit Avelumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um mehr als sieben Monate, so dass Patienten seit Beginn der

Erstlinientherapie im Median insgesamt mehr als zwei Jahre überlebten. Die mediane Dauer bis zum Progress oder Tod wie auch die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod konnten unter der Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT um knapp 50% verlängert werden. Das Risiko für eine Progression oder Tod war unter Therapie mit Avelumab gegenüber BSC um 38% signifikant reduziert. Für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, DRS-P und NFBISI-18 zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen und insgesamt jeweils nur geringe Abweichungen vom Ausgangszustand. Avelumab erzielt eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem weitgehenden Erhalt des Gesundheitszustandes, der symptombezogenen wie auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Risiko für jegliche und schwere unerwünschte Ereignisse war unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant höher. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht. Die niedrige Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen steht im Einklang mit dem statistisch signifikanten Vorteil für Avelumab hinsichtlich des Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ des patientenberichteten Fragebogens NFBISI-18. Avelumab ist ein hochwirksamer immunonkologischer Wirkstoff, der als Infusion verabreicht wird. Dies impliziert sowohl die bereits bekannten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse als auch infusionsbedingte Reaktionen. Im Vergleich zu BSC traten diese Ereignisse entsprechend häufiger auf. Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sowie infusionsbedingter Reaktionen finden sich in der Fachinformation [1]. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab konnte für die patientenrelevanten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse gezeigt werden.

Nach Abwägen der Ergebnisse in den betrachteten Endpunktkategorien und vor dem Hintergrund, dass durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms mit Avelumab erstmals eine Behandlungsoption ohne Einschränkung hinsichtlich des PD-L1-Status mit einem signifikanten Überlebensvorteil verfügbar ist, sind in der Gesamtschau die deutlichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit hervorzuheben. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen dem bereits bekannten und gut charakterisierten Nebenwirkungsprofil von Avelumab. Diese Nebenwirkungen sind handhab- und behandelbar. Bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zur zVT sind insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens unter einer Therapie mit Avelumab von erheblicher Bedeutung für die Patienten im Anwendungsgebiet. Zusammenfassend ergibt sich daraus für die Behandlung mit Avelumab ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

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®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind [1]. Die Zulassung für die Indikationserweiterung von Avelumab für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, wurde von der Europäischen Kommission am 21. Januar 2021 erteilt.

In Modul 4A dieses Dossiers werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avelumab in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach einer platinbasierten Chemotherapie bewertet.

Patientenpopulation

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Avelumab als Monotherapie. Gemäß aktueller Fachinformation ist Avelumab einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 800 mg intravenös zu verabreichen. Die Behandlung mit Avelumab soll fortgesetzt werden, bis eine Progression auftritt oder sie vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die zulassungsbegründende Studie JAVELIN Bladder 100 wird mit Avelumab in der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen durchgeführt [1]. Basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen und Simulationen konnte das Dosierungsschema auf eine körperlsgewichtsunabhängige 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 körperlsgewichtsadjustierten Dosierung vor, so dass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema besteht [2]. Sowohl die Dosierung von 800 mg alle zwei Wochen als auch die Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht werden für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Vergleichstherapie

In einem Beratungsgespräch am 9. Juli 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-106) legte der G-BA BSC als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet fest [3].

Im Rahmen der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 erhielten die Patienten im Kontrollarm BSC als Monotherapie. Somit ermöglicht die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT BSC.

Endpunkte

In Bezug auf § 2 Absatz 3 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen anhand von patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustandes, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen, bestimmt [4]. Dementsprechend werden die folgenden Endpunktkategorien und Endpunkte berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben
 - Patientenberichtete Fragebögen zur Symptomatik

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Patientenberichtete Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

Weitere Details zu den konkreten Endpunkten aus der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100, die in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt werden, ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientypen

Mit der zulassungsbezüglichen Studie JAVELIN Bladder 100 liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe werden nicht einbezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden direkt vergleichende Studien von Avelumab gegenüber der zVT über eine systematische Recherche nach RCT gesucht. Die für die Identifizierung relevanter Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden nachfolgend in der Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	E1	A1
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten jünger als 18 Jahre • Erkrankungen außerhalb der Indikation
	E2	A2
Intervention (I)	Avelumab (10 mg/kg Körpergewicht oder 800 mg jeweils als intravenöse Infusion alle zwei Wochen ^a)	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichende Dosierungen • Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder anderen Kombinationen
	E3	A3
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	BSC	-
	E4	A4
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	Keine Darstellung patientenrelevanter Zielgrößen der genannten Dimensionen
	E5	A5
Studientypen	RCT	Keine RCT
	E6	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
	E7	A7
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	<ul style="list-style-type: none"> • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Conference Abstracts oder Poster • Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden

a: Die zugelassene Dosierung von Avelumab beträgt 800 mg als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Alle zulassungsrelevanten klinischen Studien in der Indikation Urothelkarzinom 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 [2].

BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design.

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 MEDLINE, EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Hierbei wird für jede Datenbank eine individuell adaptierte Suchstrategie konzipiert und diese separat angewandt. Jede Suchstrategie wird darauf optimiert, möglichst alle in der jeweiligen Datenbank zum Recherchezeitpunkt verfügbaren relevanten Publikationen zum zu bewertenden Arzneimittel Avelumab innerhalb des Anwendungsgebiets Urothelkarzinom zu identifizieren. Bei den Suchstrategien für EMBASE und MEDLINE wird der Filter für RCT nach Wong 2006 (Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity) eingesetzt [5]. 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 Abschnitt 4.3.1.1.2 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-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, EU-CTR sowie über die ICTRP der WHO durchgeführt. Für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel wird, um eine maximale Sensitivität des primären Suchergebnisses zu gewährleisten, auf den entsprechenden Plattformen mittels einer individuell optimierten Suchstrategie nach Avelumab bzw. Synonymen gesucht. Es erfolgen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich des Anwendungsgebiets, Rekrutierungsstatus o. ä. Die Identifizierung der geeigneten Studien erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen bei der Selektion.

Zusätzlich wird in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA, im AMIce 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 und 4.3.1.1.3).

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². 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.

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.

² 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

Auf der Webseite des G-BA wird unter den Nutzenbewertungen nach § 35a Sozialgesetzbuch (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 und 4.3.1.1.3).

Die Ergebnisse der Suchen auf der Webseite des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die mittels der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Registersuche erhaltenen Treffer (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) werden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die nach übereinstimmender Ansicht mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllen oder mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen in der Einschätzung von Treffern zwischen den beiden selektierenden Personen werden entweder durch Diskussion und Erreichen eines Konsenses oder durch Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst. Die in der Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche als möglicherweise relevant bzw. als anhand von Titel/Abstract nicht abschließend zu bewerten eingeschätzten Publikationen werden im Volltext beschafft und anschließend erneut nach oben genannten Kriterien beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene beruht auf folgenden Kriterien:

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

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

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene beruht auf folgenden Kriterien:

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

⁴ 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.

⁵ 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.

Der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier liegt die Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 zugrunde. Die Ergebnisse dieser RCT werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Charakteristika der Studienpopulation

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 werden folgende Baseline-Charakteristika berücksichtigt:

- Demografie (Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnie, geografische Region)
- Zeit seit der Erstdiagnose
- Lokalisation des Primärtumors
- Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie
- Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie
- PD-L1-Status zu Baseline
- Induktionschemotherapie in der Erstlinie
- ECOG-PS zu Baseline
- Kreatinin-Clearance zu Baseline
- Leberläsion zu Baseline
- Lungenläsion zu Baseline
- Anzahl der Zielläsionen zu Baseline
- Raucherstatus zu Baseline

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

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Folgende Endpunkte aus der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 werden bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben nach BICR-Bewertung gemäß RECIST Version 1.1
 - Patientenberichtete Fragebögen zur Symptomatik
 - EQ-5D VAS
 - DRS-P

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - NFBISI-18
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (definiert als unerwünschte Ereignisse mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
 - Infusionsbedingte Reaktionen
 - Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

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

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben in der Studie JAVELIN Bladder 100 ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache).

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

Patientenrelevanz und Validität

Zur Demonstration eines klinischen Nutzens gilt das Gesamtüberleben als „Goldstandard“ [6, 7]. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig 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 [8].

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das progressionsfreie Überleben ist in der Studie JAVELIN Bladder 100 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.

Die Bestimmung des Tumoransprechens, einschließlich der Feststellung von Progressionen, erfolgt gemäß RECIST Version 1.1 [9] durch den Prüfarzt sowie durch einen BICR. Entsprechende radiologische Untersuchungen werden bei Studienbeginn (Screening), acht Wochen nach Randomisierung, anschließend während der ersten zwölf Monate nach Randomisierung alle acht Wochen, danach alle zwölf Wochen sowie zusätzlich bei Verdacht auf eine Progression vorgenommen.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens basiert auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und einem zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenszeiten in den beiden Behandlungsgruppen. Patienten ohne ein Ereignis, sowie Patienten, die vor einem Ereignis eine Folgetherapie begonnen haben oder die vor einem Ereignis mindestens zwei Tumorkontrolluntersuchungen verpasst haben, werden ab dem Zeitpunkt ihrer letzten vorherigen Tumorkontrolluntersuchung, bei der das Tumoransprechen bestimmt werden konnte, zensiert. Patienten ohne eine Baseline-Tumoruntersuchung innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung ohne fehlende Bewertung von Läsionen oder ohne Folgeuntersuchung, bei der das Tumoransprechen bestimmt werden konnte, werden ab Randomisierung zensiert. Ausgenommen hiervon sind Patienten, die zu oder vor dem Zeitpunkt der zweiten geplanten Tumorkontrolluntersuchung verstorben sind (d. h. ≤ 16 Wochen nach Randomisierung); bei diesen Patienten wird der Tod als Ereignis gezählt. Als Behandlungseffekt wird das mit der Cox-Regression bestimmte Hazard Ratio herangezogen. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Analysen einschließlich der medianen Zeit bis zum Ereignis dargestellt. Aufgrund der objektiven und verblindeten Beurteilung wird die Bewertung durch den BICR als primär relevant betrachtet.

Supportiv wird die Zeit bis zur Folgetherapie dargestellt. Betrachtet wird die Zeit bis zur ersten gegen den Krebs gerichteten Folgetherapie oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und einem zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenszeiten in den beiden Behandlungsgruppen. Patienten ohne vorheriges Ereignis werden ab dem letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Als Behandlungseffekt wird das mit der Cox-Regression bestimmte Hazard Ratio herangezogen. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Analysen einschließlich der medianen Zeit bis zum Ereignis dargestellt.

Unterstützend wird zudem die objektive Ansprechrage betrachtet. Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgt gemäß RECIST Version 1.1 [9], wobei ausschließlich Tumorkontrolluntersuchungen vor Beginn möglicher Folgetherapien berücksichtigt. Zum Vergleich der objektiven Ansprechrage zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird ein

zweiseitiger stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test herangezogen; als Behandlungseffekt wird ein stratifiziertes Odds Ratio berechnet.

Patientenrelevanz und Validität

Die Europäische Arzneimittelagentur EMA und die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) befürworten und akzeptieren unter bestimmten Voraussetzungen die Erhebung von Parametern des Ansprechens, namentlich progressionsfreies Überleben und/oder krankheitsfreies Überleben, wie auch das Gesamtüberleben als primäre Studienendpunkte [10-12]. Das Ansprechen einer Tumorerkrankung auf eine Therapie wird in klinischen Studien üblicherweise mittels bildgebender Verfahren erhoben bzw. dokumentiert und mittels standardisierter und international anerkannter Kriterien (z. B. nach RECIST Version 1.1 [9]) evaluiert.

Das Urothelkarzinom stellt, insbesondere im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, eine äußerst aggressive Tumorerkrankung mit sehr schlechter Überlebensprognose dar, die unbehandelt zu einer medianen Überlebenszeit von 3-6 Monaten führt (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Die medikamentöse Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms ist palliativ. Wichtige Ziele einer palliativen Behandlung sind die Stabilisierung der Erkrankung und die Kontrolle des Tumorwachstums, was sich im Therapieansprechen bzw. bei Versagen der Therapie im Ausbleiben desselben, der Progression, widerspiegelt. Des Weiteren können in dieser Indikation rund 45-75% der Patienten keine Zweitlinientherapie erhalten, da bspw. ihr schlechter Gesundheitszustand oftmals keine andere Therapie als BSC zulässt. Für diese Patienten ist es essentiell, den Progress nach der Erstlinientherapie so lange wie möglich hinauszuzögern [13-19]. In einer großen prospektiven Registerstudie aus Deutschland, in der häufig auftretende metastasierte Krebsarten untersucht wurden, konnte zudem gezeigt werden, dass das Fortschreiten der Erkrankung negativ mit der patientenberichteten Lebensqualität assoziiert ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das progressionsfreie Überleben bei der Bewertung von Therapien für fortgeschrittene Krebserkrankungen als wichtiger patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte [20]. Daher stellt das progressionsfreie Überleben im Sinne einer Verringerung der Morbidität und dem Erhalt der Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Mittels Erhaltungstherapie kann eine Symptomkontrolle erzielt, die Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts der Erstlinientherapie erreicht und eine Progression hinausgezögert werden. Da mit einer Krankheitsprogression die Initiierung weiterer gegen den Krebs gerichteter Therapien verbunden ist, wird auch die Notwendigkeit von Folgetherapien durch den Einsatz einer Erhaltungstherapie beeinflusst. Die Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie einschließlich der Vermeidung von mit neuen Therapien einhergehenden Nebenwirkungen stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar. Weiterhin ermöglicht die übergreifende Evaluierung der Zeit bis zur ersten gegen den Krebs gerichteten Folgetherapie oder bis zum Tod sowie der Zeit bis zur Progression oder bis zum Tod und dem Gesamtüberleben einen umfassenden Ansatz zur Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention [21].

Zusammenfassend stellt das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar. Eine spätere Progression bedingt ein späteres Einleiten einer Folgetherapie. Durch die Notwendigkeit einer Folgetherapie werden die Patienten psychisch und physisch belastet, da sie sich zum einen mit der fortschreitenden Erkrankung und dem Wissen um die limitierten Therapieoptionen auseinandersetzen, zum anderen mit weiteren Symptomen und Nebenwirkungen der Folgetherapien rechnen müssen. Demzufolge stellt die Verzögerung einer Folgetherapie einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil dar.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

In der Studie JAVELIN Bladder 100 wird die EQ-5D VAS in jedem Zyklus, d. h. alle vier Wochen, jeweils an Tag 1 vor allen anderen Studienmaßnahmen erhoben. Darüber hinaus erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes/-abbruchs sowie im Rahmen des Short-Term-Follow-up zu den Visiten an Tag 30, Tag 60 und Tag 90 nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) unabhängig vom Beginn möglicher Folgetherapien.

Die Analyse der EQ-5D VAS basiert auf einem MMRM. Als Kovariaten umfasst das Modell die Baseline-Werte, die Behandlung, die Zeit (als stetige Variable) und den Interaktionsterm Zeit*Behandlung; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die Zeit werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines zweiseitigen Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g herangezogen (berechnet basierend auf dem Least-Squares [LS]-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts nach der Formel von Cochran) [22]. Von einer klinisch relevanten Effektstärke wird ausgegangen, wenn das zugehörige 95%-Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 bzw. unterhalb von -0,2 liegt [8].

Patientenrelevanz und Validität

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

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

NFBISI-18 und DRS-P

Operationalisierung

Der NFBISI-18 wird in der Studie JAVELIN Bladder 100 zu jedem Zyklus, d. h. alle vier Wochen, jeweils an Tag 1 vor allen anderen Studienmaßnahmen erhoben. Darüber hinaus erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes/-abbruchs sowie im Rahmen des Short-Term-Follow-up zu den Visiten an Tag 30, Tag 60 und Tag 90 nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) unabhängig vom Beginn möglicher Folgetherapien.

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 18 Fragen (siehe Tabelle 4-3) und wird in die folgenden drei Subskalen eingeteilt: Disease Related Symptoms (DRS), Treatment Side Effects (TSE) und Function and Well-Being (FWB). Weiterhin wird für regulatorische Zwecke eine Unterteilung des DRS in die Subskalen DRS – Emotional (DRS-E) und DRS – Physical (DRS-P) empfohlen [26].

Neben dem NFBISI-18 Gesamtscore und der Subskala DRS-P werden die Subskalen DRS-E, TSE und FWB sowie, unter dem Gesichtspunkt der patientenberichteten Verträglichkeit in Zusammenhang mit den Endpunkten zur Verträglichkeit, das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ aus der Subskala TSE ergänzend dargestellt. Die Analyse erfolgt jeweils basierend auf einem MMRM.

Patientenrelevanz und Validität

Der validierte, krankheitsspezifische Fragebogen NFBISI-18 wurde im Rahmen eines Studienprogramms des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) entwickelt. Sowohl Patienten als auch in der Indikation erfahrene klinische Experten wurden hinsichtlich der wichtigsten Symptome befragt, mit dem Ziel, die nach Einschätzung Betroffener sowie Behandler zentralen Items zu ermitteln [27, 28]. Neben 16 Fragen der insgesamt 46 Fragen des validierten Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder (FACT-BI) enthält der NFBISI-18 zwei zusätzliche Items, die eine hohe Priorität bei Patienten und Behandlern in Bezug auf Symptome und Bedenken hinsichtlich der Behandlung des fortgeschrittenen Blasenkrebs haben. Der Patient kann zwischen fünf Antwortmöglichkeiten wählen: überhaupt nicht, ein wenig, mäßig, ziemlich, sehr [29]. Eine Verschlechterung der Lebensqualität liegt vor, wenn der entsprechende Score einer Subskala bzw. der NFBISI-18 Gesamtscore im Vergleich zum Wert bei Behandlungsbeginn abfällt. Somit ermöglicht der Fragebogen die Bewertung von Blasenkrebs-spezifischen Symptomen und eine genaue und umfassende Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der NFBISI-18 erfüllt damit die Anforderungen an patientenberichtete Ergebnisse [30].

Der Fragebogen NFBISI-18 wird als valides Instrument zur Erfassung der patientenberichteten Lebensqualität sowie krankheitsbezogenen Symptomatik angesehen; dies auch vor dem

Hintergrund, dass bereits erste Ergebnisse hinsichtlich der Gütekriterien des Fragebogens vorliegen [28, 30-33]. Demzufolge wird der NFBISI-18-Gesamtscore unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Zusätzlich werden die Subskalen DRS-E, TSE und FWB sowie das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ abgebildet. Anhand dieses Items lassen sich die direkten Auswirkungen unerwünschter Ereignisse, die mit der Behandlung einer Erkrankung mit einem aktiven Wirkstoff einhergehen, auf den Patienten messen. Das Item wird daher unter dem Gesichtspunkt der patientenberichteten Verträglichkeit in Zusammenhang mit den Endpunkten zur Verträglichkeit betrachtet. In einer Studie wurde gezeigt, dass dieses Item in einem signifikanten Zusammenhang mit vom Arzt gemeldeten Nebenwirkungen und der Lebensqualität steht [34]. Dieses Item erlaubt die patientenberichtete Einschätzung der Belastung des Patienten durch Nebenwirkungen. Da über die Subskala DRS-P anhand von neun Fragen ausschließlich krankheitsspezifische, körperlich spürbare Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom erfasst werden, wird die Subskala DRS-P der Kategorie Morbidität zugeordnet [26].

Tabelle 4-3: Zusammensetzung des NFBISI-18 und seiner Subskalen

Item ^a	Subskalen des NFBISI-18			
	DRS		TSE	FWB
	DRS-P	DRS-E		
Ich habe Schmerzen (-)	✓			
Ich verliere an Gewicht (-)	✓			
Ich habe Schwierigkeiten, meine Blase zu kontrollieren (-)	✓			
Ich fühle mich insgesamt schwach (-)	✓			
Mir ist schwindelig (-)	✓			
Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden (-)	✓			
Ich habe einen guten Appetit (+)	✓			
(Nur Männer) Ich kann eine Erektion bekommen und aufrechterhalten (+)	✓			
Ich schlafe gut (+)	✓			
Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird (-)		✓		
Ich bin traurig (-)		✓		
Mir ist übel (-)			✓	
Mir fehlt es an Energie (-)			✓	
Ich fühle mich krank (-)			✓	
Ich habe meinen Stuhlgang unter Kontrolle (+)			✓	
Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen (-)			✓	

Item ^a	Subskalen des NFBISI-18			
	DRS		TSE	FWB
	DRS-P	DRS-E		
Ich kann mein Leben genießen (+)				✓
Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden (+)				✓
<p>a: Das Zutreffen der einzelnen Aussagen wird vom Patienten jeweils auf einer Ordinalskala von 0 (überhaupt nicht), 1 (ein wenig), 2 (mäßig), 3 (ziemlich) bis 4 (sehr) bewertet. Zur Berechnung der Scores wird die Antwort bei den mit (–) gekennzeichneten Aussagen invertiert (d. h. Item-Score = 4 – Antwort); bei den übrigen Aussagen, gekennzeichnet mit (+), ergibt sich der zugehörige Score direkt aus der Antwort (d. h. Item-Score = Antwort).</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms; DRS-E: Disease-Related Symptoms – Emotional; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; FWB: Function and Well-Being; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; TSE: Treatment Side Effects.</p>				

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

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [35, 36].

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

In der Studie JAVELIN Bladder 100 werden unerwünschte Ereignisse im Zeitraum ab der ersten Dosis der Studienmedikation (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. ab Tag 1 des ersten Zyklus (bei Patienten des Kontrollarms) bis zum Ende des Short-Term-Follow-up gesammelt; demnach werden alle Ereignisse bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. bis einschließlich 90 Tag nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) im Case Report Form (CRF) dokumentiert. Für nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse endet die Nachverfolgung mit Beginn einer Folgetherapie. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgt bei jeder Visite während der Behandlungsphase, d. h. an Tag 1 und Tag 15 jedes vierwöchigen Zyklus sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsendes/-abbruchs und im Rahmen des Short-Term-Follow-up zu den Visiten an Tag 30, Tag 60 und Tag 90 nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms).

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

Nicht als unerwünschte Ereignisse zu berichten sind in der Studie JAVELIN Bladder 100 Krankheitsprogressionen, die mittels bildgebender Verfahren festgestellt wurden. Symptomverschlechterungen sollen dagegen grundsätzlich als unerwünschte Ereignisse berichtet werden. Allerdings sind Symptome, die mit einer Progression in Verbindung stehen, einschließlich Symptome, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einzustufen, sofern kein tödlicher Verlauf vorliegt.

Darüber hinaus stellen zur Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Avelumab auch vorab definierte Gruppierungen von unerwünschten Ereignissen eine wichtige Bewertungsgröße dar. Das Protokoll der Studie JAVELIN Bladder 100 sieht diesbezüglich vor, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse sowie infusionsbedingte Reaktionen als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zu betrachten. Die Identifikation entsprechender Ereignisse erfolgt durch präspezifizierte Programmchecks durch den Abgleich mit einer Liste relevanter MedDRA-Preferred Term (PT) sowie in Teilen durch einen zusätzlichen medizinischen Review. Die genaue Definition der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse und der infusionsbedingten Reaktionen ist in Anhang 4-G beschrieben.

In der Analyse der unerwünschten Ereignisse werden ausschließlich Ereignisse, die während oder in einem begrenzten Zeitraum nach der Behandlungsphase erstmals auftraten oder sich verschlechterten (Treatment-emergent Adverse Events), eingeschlossen. Dementsprechend werden alle Ereignisse berücksichtigt, die im Zeitraum ab der ersten Dosis der Studienmedikation (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. ab Tag 1 des ersten Zyklus (bei Patienten des Kontrollarms) bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. bis einschließlich 90 Tag nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) oder, im Fall von nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bis zum Beginn einer Folgetherapie dokumentiert wurden. Die Kodierung der unterschiedlichen Symptome bzw. Diagnosen erfolgt anhand von MedDRA Version 22.1, die Klassifizierung der Schwere der beobachteten Ereignisse erfolgt unter Verwendung der NCI-CTCAE Version 4.03. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse wird entsprechend der folgenden Einteilung durchgeführt:

- Analyse der Gesamtraten (ohne Unterteilung nach System Organ Class [SOC]/PT)
 - Jegliche unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse

- Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse
 - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
 - Jegliche immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
 - Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
 - Infusionsbedingte Reaktionen
 - Jegliche infusionsbedingte Reaktionen
 - Schwere infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen
- Analyse der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse⁶
 - Jegliche krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse (Zusammenfassung der post hoc identifizierten, potenziell krankheitsbezogenen PT)

In Anbetracht der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen der Studie JAVELIN Bladder 100 (vgl. Tabelle 4-48 im Ergebnisteil) werden für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der jeweiligen Kategorie als maßgeblich betrachtet. Hierfür werden ein Cox-Regressionsmodell und ein zweiseitiger Log-Rank-Test herangezogen. Patienten, die innerhalb des Erhebungszeitraums kein relevantes unerwünschtes Ereignis aufweisen, werden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Bei der Analyse nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse werden zudem Patienten, bei denen vor dem Beginn einer Folgetherapie innerhalb des Zeitraums bis 90 Tage nach der letzten Dosis (Patienten des Interventionsarms) bzw. 90 Tage nach der letzten Visite (Patienten des Kontrollarms) kein solches Ereignis aufgetreten ist, ab dem Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie zensiert. Als Behandlungseffekt wird das mittels Cox-Regression bestimmte Hazard Ratio herangezogen. In Fällen, in denen das Hazard Ratio allein nicht sinnvoll interpretiert werden kann, werden zur Beurteilung des Behandlungseffekts die Inzidenzen in den einzelnen Studienarmen ergänzend herangezogen. In Fällen, in denen das Hazard Ratio nicht berechnet werden kann, wird der Behandlungseffekt anhand der Inzidenzen beurteilt und als Relative Risiko ergänzend dargestellt. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Analysen einschließlich der medianen Zeit bis zum Ereignis dargestellt.

Zusätzlich werden häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT anhand der zuvor beschriebenen Analysen ausgewertet. Häufige unerwünschte Ereignisse werden über folgende Kriterien definiert:

⁶ Als potenziell krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse wurden bestimmte PT definiert, die post hoc auf Basis medizinischer Expertise identifiziert wurden (siehe Beschreibung unter den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

- SOC/PT für häufige unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SOC/PT für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SOC/PT für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Eine vollständige Auflistung aller zum Therapieabbruch führender unerwünschter Ereignisse wird im Rahmen einer Häufigkeitstabelle auf SOC/PT-Ebene dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Als unerwünschte Ereignisse werden in klinischen Studien alle nachteiligen medizinischen Vorkommnisse betrachtet, die unter Behandlung bzw. während der Beobachtungsdauer auftreten. Es ist dabei nach § 3 Absatz 6 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP; Good Clinical Practice) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) unerheblich, ob das Ereignis in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung steht oder nicht. Bei Nebenwirkungen handelt es sich um nachteilige und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Prüfpräparat [37]. Somit unterstellt der Begriff Nebenwirkungen stets einen Kausalzusammenhang. Nebenwirkungen sind nach der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen [4].

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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^{9,7} 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

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

(gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

- Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben
 - Abweichende Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren beim Cox-Regressionsmodell und Log-Rank-Test:
 - Verwendung der Angaben aus dem CRF anstelle der Angaben aus dem Interactive Response Technology (IRT)-System
 - Nicht stratifiziertes Modell anstelle eines stratifizierten Modells
 - Betrachtung der Per Protocol Population anstelle des Full Analysis Set

- Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben
 - Abweichende Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren beim Cox-Regressionsmodell und Log-Rank-Test: nicht stratifiziertes Modell anstelle eines stratifizierten Modells
 - Betrachtung der Prüfarztbewertung anstelle der BICR-Bewertung
- Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte EQ-5D VAS, DRS-P und NFBISI-18
 - Berücksichtigung der innerhalb des Behandlungszeitraums erhobenen Werte anstelle aller Werte im gesamten Erhebungszeitraum in der MMRM-Analyse

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (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 im vorliegenden Dossier berücksichtigten Subgruppen sind nachfolgend in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Berücksichtigte Subgruppen

Subgruppenmerkmal	Individuelle Subgruppen
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich
Abstammung	weiß asiatisch andere
Geografische Region	Nordamerika Europa Asien Australasien Restliche Länder
Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie ^a	komplettes oder teilweises Ansprechen stabile Erkrankung
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie ^a	viszeral nicht-viszeral
PD-L1-Status zu Baseline	positiv negativ unbekannt

Subgruppenmerkmal	Individuelle Subgruppen
Induktionstherapie in der Erstlinie	Gemcitabin + Carboplatin Gemcitabin + Cisplatin Gemcitabin + Carboplatin/Cisplatin ^b
ECOG-PS zu Baseline	0 ≥1
Kreatinin-Clearance zu Baseline	<60 ml/min ≥60 ml/min
Leberläsionen zu Baseline	ja nein
Lungenläsionen zu Baseline	ja nein
<p>a: Stratifizierungsfaktoren (Berücksichtigung der Angaben aus dem IRT-System)</p> <p>b: Patienten dieser Subgruppe erhielten als Induktionstherapie in der Erstlinie Gemcitabin sowohl in Kombination mit Carboplatin als auch mit Cisplatin.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRT: Interactive Response Technology; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.</p>	

Die in Tabelle 4-4 definierten Subgruppenmerkmale wurden für die Studie JAVELIN Bladder 100 im statistischen Analyseplan a priori festgelegt, bei der Wahl der individuellen Subgruppen wird den Definitionen im Studienbericht gefolgt¹⁰ [38]. Einzige Ausnahme bildet der PD-L1-Status, welcher in den präspezifizierten Analysen der Studie nicht als Subgruppenfaktor berücksichtigt wurde, da die Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren gemäß Studienprotokoll als eigenständige Subpopulation betrachtet wurden.

Subgruppenergebnisse und Identifizierung von Effektmodifikationen

Die Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dienen zur Identifikation potenziell für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikationen.

Subgruppenanalysen werden je Endpunkt jeweils für die primär relevante Analyse betrachtet. Dabei werden alle Subgruppenmerkmale berücksichtigt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen. Für binäre Daten werden Subgruppenanalysen zudem nur dann dargestellt, wenn in mindestens einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind. Beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden Subgruppenanalysen auf Ebene einzelner MedDRA SOC/PT immer dann durchgeführt, wenn

¹⁰ Gemäß Präspezifizierung im statistischen Analyseplan, werden a priori festgelegte Subgruppen, die weniger als 5% der randomisierten Patienten einschließen, zusammengefasst oder, sofern eine sinnvolle Zusammenfassung nicht möglich ist, nicht dargestellt. Die Subgruppen schwarz/afroamerikanisch und andere des Subgruppenmerkmals Abstammung wurden daher zusammengefasst, die a priori geplante Auswertung des Subgruppenmerkmals Ethnie wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der Relevanz der Subgruppe Nordamerika wird diese einzeln betrachtet, obwohl die Subgruppe weniger als 5% der randomisierten Patienten umfasst. Die Subgruppe Gemcitabin + Carboplatin/Cisplatin wurde ergänzt, da mehr als 5% der randomisierten Patienten dieser Gruppe zuzuordnen sind.

die Hauptanalyse für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT ein statistisch signifikantes Hazard Ratio aufweist.

Die Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen werden bei den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben stets ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

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

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

Die resultierenden p-Werte werden für jeden Endpunkt und jede Subgruppe in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Effektmodifikation ($p < 0,05$) werden für den betreffenden Endpunkt separate Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen präsentiert. Subgruppenanalysen, bei denen keine statistisch signifikante Effektmodifikation identifiziert wird oder die aufgrund zu weniger Patienten bzw. Ereignisse in einer Subgruppe nicht berücksichtigt werden, werden in Anhang 4-J abgelegt.

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 darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² 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

¹¹ 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.

¹² 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.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

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^{16, 17, 18}

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.*

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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 der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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 4-5: 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 ^b	Therapiearme
JAVELIN Bladder 100	ja	ja	laufend ^a	Studienbeginn: 28.04.2016 erwartetes Studienende: 03.06.2022	Avelumab (+ BSC), BSC
a: Laufend, keine Rekrutierung. b: Informationen zu den Datenschnitten sind Tabelle 4-6 zu entnehmen. BSC: Best Supportive Care.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 ist der 18. Januar 2021.

Tabelle 4-6: Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte der Studie JAVELIN Bladder 100

Zweck	(Geplanter) Zeitpunkt	Durchführung
Interimanalyse bzw. primäre Analyse des OS ^a	Nach Erreichen der geplanten Anzahl zu rekrutierender Patienten und von ≥ 315 Todesfällen in der Gesamtpopulation sowie ≥ 146 Todesfällen in der Subpopulation der PD-L1-positiven Patienten.	21.10.2019
90 Tage Safety-Update ^b	90 Tage nach der Interimanalyse bzw. primären Analyse des OS.	19.01.2020
Finale Analyse ^c	Nach ≥ 12 Monaten Beobachtung des letzten randomisierten Patienten und von ≥ 425 Todesfällen in der Gesamtpopulation sowie ≥ 219 Todesfällen in der Subpopulation der PD-L1-positiven Patienten.	noch nicht erfolgt

Zweck	(Geplanter) Zeitpunkt	Durchführung
a: Da bereits die im Studienprotokoll a priori geplante Interimanalyse des OS einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten des Interventionsarms gezeigt hat, gilt diese Analyse als primäre Analyse des OS. b: Durch die FDA angefordert. c: Aufgrund des bereits im Rahmen der a priori geplanten Interimanalyse des OS gezeigten Überlebensvorteils für Patienten des Interventionsarms, stellt die ebenfalls a priori geplante finale Analyse des OS nun die abschließende Analyse der Studie dar. FDA: Food and Drug Administration; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1.		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
–	–

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

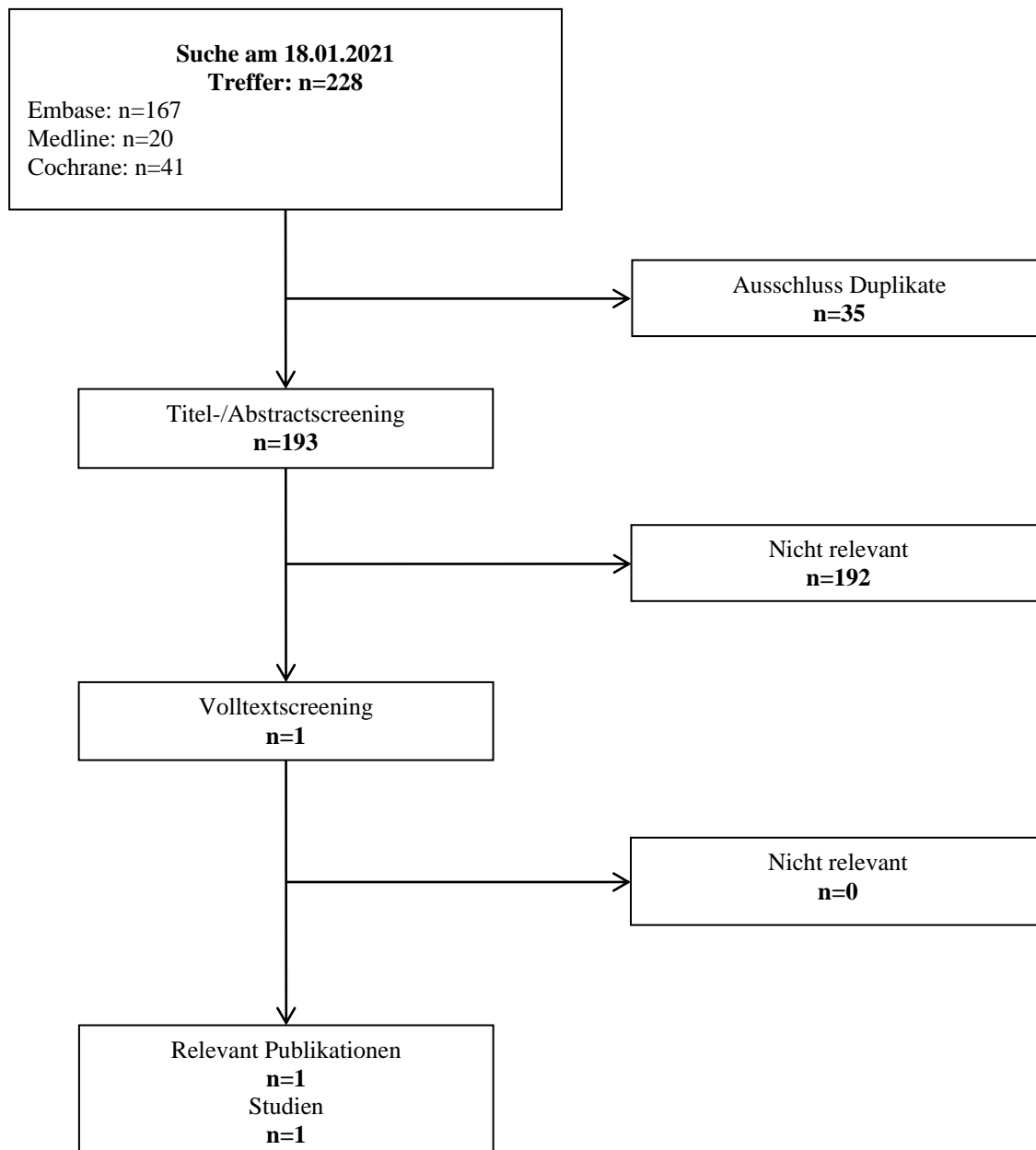


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der Verlauf der am 18. Januar 2021 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu Avelumab bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom ist in Abbildung 1 dokumentiert. Für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom wurde die für die Nutzenbewertung relevante Publikation Powles et al. 2020 zur Studie JAVELIN Bladder 100 identifiziert [39].

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 4-5) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
JAVELIN Bladder 100	ClinicalTrials.gov (NCT02603432 [40]) EU-CTR (2015-003262-86 [41]) ICTRP (NCT02603432 [42], CTRI/2017/01/007696 [43])	ja	ja	laufend ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Laufend, keine Rekrutierung</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Angaben in Tabelle 4-8 ist der 18. Januar 2021.

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 4-5) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Treffer identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

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

Stand der Angaben in Tabelle 4-9 ist der 18. Januar 2021.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
JAVELIN Bladder 100	ja	ja	nein	ja [38, 44]	ja [40-43]	ja [39]
<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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT 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 Bladder 100	multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	Avelumab (N=350) BSC (N=350)	<u>Studiendauer:</u> Screening-Phase: ≤28 Tage vor der Randomisierung (Tag der ersten Dosis) Behandlungsphase: Die Therapie kann bis zu einem der folgenden Ereignisse fortgesetzt werden: Progression gemäß BICR, Unverträglichkeit, Abbruch durch den Patienten, Lost-to-Follow-up, Studienende Short-Term-Follow-up ^a : Ab der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) bis 90 Tage bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie Long-Term-Follow-up ^a : Anschließend an den Short-Term-Follow-up bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder dem Studienende <u>Datenschnitte:</u> Siehe Tabelle 4-6	<u>Ort:</u> 197 Zentren in 29 Ländern (ARG, AUS, BEL, BRA, CAN, CZE, DNK, ESP, FRA, GBR, GRC, HKG, HUN, IND, ISR, ITA, JPN, KOR, MEX, NLD, NOR, NZL, POL, PRT, RUS, SRB, SWE, TWN, USA) <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 28.04.2016 Erwartetes Studienende: 03.06.2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS nach BICR-Bewertung, PFS nach Prüfarztbewertung, Tumorausprechen, PRO: EQ-5D, NFBISI-18, Verträglichkeit: UE
<p>a: Im Rahmen des Short-Term-Follow-up werden Verträglichkeitsendpunkte und PRO erfasst; im Rahmen des Long-Term-Follow-up erfolgt die Erfassung des Überlebens, des Tumorausprechens sowie weiterer/neuer Therapien.</p> <p>ARG: Argentinien; AUS: Australien; BEL: Belgien; BICR: Blinded Independent Central Review; BRA: Brasilien; CAN: Kanada; CZE: Tschechien; DNK: Dänemark; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ESP: Spanien; FRA: Frankreich; GBR: Vereinigtes Königreich; GRC: Griechenland; HKG: Hong Kong; HUN: Ungarn; IND: Indien; ISR: Israel; ITA: Italien; JPN: Japan; KOR: Korea; MEX: Mexiko; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; NLD: Niederlande; NOR: Norwegen; NZL: Neuseeland; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; POL: Polen; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PRT: Portugal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RUS: Russland; SRB: Serbien; SWE: Schweden; TWN: Taiwan; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>						

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

Studie	Interventionsarm (Avelumab)	Kontrollarm (BSC)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
JAVELIN Bladder 100	<u>Avelumab (+ BSC):</u> 10 mg pro kg Körpergewicht intravenös, verabreicht in einer ca. einstündigen Infusion (min. 50 bis max. 80 Minuten Infusionsdauer) alle zwei Wochen (± 3 Tage) ^a	<u>BSC:</u> BSC wird gemäß des jeweiligen Studienzentrums und der individuellen Bedürfnisse der Patienten durchgeführt und beinhaltet Antibiotikabehandlungen, Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen, Behandlung von Stoffwechselstörungen, optimale Symptomkontrolle und Schmerzbehandlung. BSC beinhaltet keine aktive Antitumor-Therapie, wobei eine lokale Bestrahlung isolierter Läsionen sowie operative Intervention mit palliativer Absicht zulässig ist.	<u>Vorbehandlung:</u> Patienten im Interventionsarm wurden mit einem Antihistaminikum und Paracetamol etwa 30-60 Minuten vor den ersten vier Behandlungen mit Avelumab vorbehandelt (z. B. 25-50 mg Diphenhydramin und 500-650 mg Paracetamol intravenös oder als orales Äquivalent). Diese Vorgabe konnte entsprechend lokalen Behandlungsstandards und Richtlinien angepasst werden.
<p>a: Eine Dosisreduktion war nicht zulässig. Bei anhaltender Toxizität können Dosierungen in Abhängigkeit von der Art und Schwere der Ereignisse ausgesetzt werden. BSC: Best Supportive Care.</p>			

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Alter (Jahre)		
n (fehlende Angabe)	350 (0)	350 (0)
Mittel (Std)	67,2 (9,52)	67,7 (9,20)
Median	68,0	69,0
Min; Max	37,0; 90,0	32,0; 89,0
Alterskategorien, n (%)		
<65 Jahre	129 (36,9)	107 (30,6)
≥ 65 Jahre	221 (63,1)	243 (69,4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	266 (76,0)	275 (78,6)
Weiblich	84 (24,0)	75 (21,4)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Abstammung, n (%)		
Weiß	232 (66,3)	238 (68,0)
Asiatisch	75 (21,4)	81 (23,1)
Andere	43 (12,3)	31 (8,9)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch	18 (5,1)	12 (3,4)
Nicht hispanisch	286 (81,7)	298 (85,1)
Keine Angabe	42 (12,0)	36 (10,3)
Unbekannt	4 (1,1)	4 (1,1)
Geografische Region, n (%)		
Europa	214 (61,1)	203 (58,0)
Nordamerika	12 (3,4)	22 (6,3)
Asien	73 (20,9)	74 (21,1)
Australasien	34 (9,7)	37 (10,6)
Restliche Länder	17 (4,9)	14 (4,0)
Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)^a		
n (fehlende Angabe)	350 (0)	350 (0)
Mittel (Std)	23,9 (29,0)	27,4 (45,0)
Median	11,5	12,8
Min; Max	2,4; 178,2	3,3; 448,0
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Blase	236 (67,4)	264 (75,4)
Prostata	3 (0,9)	0
Nierenbecken	59 (16,9)	45 (12,9)
Harnleiter	47 (13,4)	36 (10,3)
Harnröhre	5 (1,4)	5 (1,4)
Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie (IRT), n (%)		
CR oder PR	253 (72,3)	252 (72,0)
SD	97 (27,7)	98 (28,0)
Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie (CRF), n (%)		
CR oder PR	257 (73,4)	256 (73,1)
SD	93 (26,6)	94 (26,9)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie (IRT), n (%)		
Viszeral	191 (54,6)	191 (54,6)
Nicht-viszeral	159 (45,4)	159 (45,4)
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie (CRF), n (%)		
Viszeral	190 (54,3)	194 (55,4)
Nicht-viszeral	160 (45,7)	156 (44,6)
PD-L1-Status zu Baseline^b, n (%)		
Positiv	189 (54,0)	169 (48,3)
Negativ	139 (39,7)	131 (37,4)
Unbekannt	22 (6,3)	50 (14,3)
Induktionschemotherapie in der Erstlinie, n (%)		
Gemcitabin + Carboplatin	147 (42,0)	122 (34,9)
Gemcitabin + Cisplatin	183 (52,3)	206 (58,9)
Gemcitabin + Carboplatin/ Cisplatin	20 (5,7)	20 (5,7)
Fehlende Angabe	0	2 (0,6)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)		
0	213 (60,9)	211 (60,3)
≥1	137 (39,1)	139 (39,7)
Kreatinin-Clearance zu Baseline, n (%)		
<60 ml/min	168 (48,0)	148 (42,3)
≥60 ml/min	181 (51,7)	196 (56,0)
Fehlende Angabe	1 (0,3)	6 (1,7)
Leberläsionen zu Baseline, n (%)		
Ja	43 (12,3)	44 (12,6)
Nein	307 (87,7)	306 (87,4)
Lungenläsionen zu Baseline, n (%)		
Ja	83 (23,7)	83 (23,7)
Nein	267 (76,3)	267 (76,3)
Anzahl der Zielläsionen zu Baseline, n (%)		
0	185 (52,9)	183 (52,3)
1	132 (37,7)	134 (38,3)
≥2	32 (9,1)	33 (9,4)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Fehlende Angabe	1 (0,3)	0
Raucherstatus zu Baseline, n (%)		
Niemals	107 (30,6)	112 (32,0)
Aktuell	65 (18,6)	54 (15,4)
Früher	178 (50,9)	180 (51,4)
Keine Angabe	0	4 (1,1)
<p>a: Zeit seit der Erstdiagnose = (Datum der Randomisierung – Datum der Erstdiagnose) / 30,4375</p> <p>b: Aufgrund der Rücknahme der Einwilligungserklärung eines Patienten im Kontrollarm zur Verwendung der Biomarker-Daten weichen die Angaben zum PD-L1-Status zu Baseline vom Studienbericht ab. Im Dossier ist die aktuelle Datenlage dargestellt.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; IRT: Interactive Response Technology; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; Std: Standardabweichung.</p>		

Tabelle 4-14: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab (N=350)	BSC (N=350)
Studienabbrüche, n (%)		
Abbruch der Studie	167 (47,7)	210 (60,0)
Tod	144 (41,1)	177 (50,6)
Einwilligungserklärung zurückgezogen	9 (2,6)	17 (4,9)
Krankheitsprogression	5 (1,4)	5 (1,4)
Lost-to-Follow-up	4 (1,1)	6 (1,7)
Ein-/Ausschlusskriterien nicht mehr erfüllt	3 (0,9)	2 (0,6)
UE	1 (0,3)	0
Screening failure	1 (0,3)	2 (0,6)
Andere Gründe	0	1 (0,3)
BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Tabelle 4-15: Therapieabbrüche und Therapiedauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab (N=344)	BSC (N=345)
Therapieabbrüche^a, n (%)		
Abbruch der Studientherapie	259 (75,3)	319 (92,5)
Therapiedauer (Monate)^b		
n (fehlende Angabe)	344 (0)	345 (0)
Mittel (Std)	8,9 (7,8)	5,3 (5,7)
Median	5,7	3,0
Min; Max	0,5; 36,8	0,0; 35,8
a: Gründe für den Abbruch der Studientherapie sind in Abbildung 7 dargestellt.		
b: Therapiedauer Avelumab = (Datum der Gabe der letzten Dosis – Datum der Gabe der ersten Dosis + 14) / 30,4375; Therapiedauer BSC = (Datum des Endes der Therapie – Datum des Beginns der Therapie + 1) / 30,4375		
BSC: Best Supportive Care; 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 und -population

Die Studie JAVELIN Bladder 100 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab (plus BSC) im Vergleich zu BSC in der Erstlinien-Erhaltungstherapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. Die einzuschließende Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin progressionsfrei sind.

Die Zuteilung der Patienten in den Interventionsarm (Avelumab [plus BSC]) und den Kontrollarm (BSC) erfolgte nach Screening per Randomisierung (via IRT-System) im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach bestem Ansprechen auf die Induktionschemotherapie in der

Erstlinie (komplettes oder teilweises Ansprechen vs. stabile Erkrankung) sowie Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie (viszeral vs. nicht-viszeral).

Die vorgesehene Studientherapie wird den Patienten verabreicht, bis eine durch BICR bestätigte Progression auftritt¹⁹, die Patienten auf eigenen Wunsch abbrechen, Lost-to-Follow-up, es zu inakzeptablen Toxizitäten kommt oder die Studie durch den Sponsor beendet wird. Patienten werden, soweit möglich, auch nach einem Therapieabbruch im Rahmen eines Long-Term-Follow-Up bis zum Ende der Studie weiter beobachtet, so dass Daten zum Überleben, dem Tumoransprechen und Folgetherapien erfasst werden können. Die Studie endet mit der Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben nach dem Auftreten von 425 Todesfällen bei allen randomisierten Patienten und 219 Todesfällen bei Patienten mit positivem PD-L1-Status.

Beschreibung der Behandlung

Die Behandlung erfolgt im Rahmen der Studie aufgrund der unterschiedlichen Einnahmemodalitäten unverblindet. Die Patienten im Interventionsarm erhalten Avelumab alle zwei Wochen in einer einstündigen intravenösen Infusion mit einer Dosis von 10 mg pro kg Körpergewicht. Die Gabe von Avelumab kann, abhängig von der Art und Schwere der Toxizität, ausgesetzt werden.

Alle Patienten erhalten grundsätzlich aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums der Krebserkrankung BSC. Dies beinhaltet verschiedene unterstützende und lindernde Therapien, die gemäß den Praktiken des jeweiligen Studienzentrums durchzuführen sind und sich an den individuellen Bedürfnissen der Patienten und der klinischen Beurteilung orientieren; diese umfassen Antibiotikabehandlungen, Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen, Flüssigkeitszufuhr und Schmerzmanagement. Im Rahmen der BSC-Therapie sind keine aktiven systemischen Antitumorthérapien vorgesehen, wobei eine lokale Bestrahlung isolierter Läsionen sowie operative Intervention mit palliativer Absicht zulässig ist.

Studienziele

Primäres Ziel der Studie ist der Nachweis des Vorteils der Therapie mit Avelumab gegenüber BSC hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation sowie in der Population der PD-L1-positiven Patienten.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassen unter anderem Progressionsfreies Überleben sowohl gemäß BICR- als auch Prüfarztbewertung und Tumoransprechen. Als weitere sekundäre Studienendpunkte wurden die durch die Patienten anhand des EQ-5D und

¹⁹ Nach Ermessen des Prüfarztes können Patienten des Interventionsarms bei weiter bestehendem klinischem Nutzen auch über einen Progress hinaus mit Avelumab behandelt werden.

des NFBISI-18 bewertete Krankheitssymptomatik und Lebensqualität sowie die Bewertung der Verträglichkeit festgelegt.

Geplante Datenschnitte

Die Studie JAVELIN Bladder 100 ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht beendet. Im Studienprotokoll wurden insgesamt zwei Datenschnitte definiert. Der erste Datenschnitt war nach Erreichen der geplanten Anzahl zu rekrutierender Patienten und von mindestens 315 Todesfällen in der Gesamtpopulation sowie mindestens 146 Todesfällen in der Population der PD-L1-positiven Patienten geplant, um die Interimanalyse für das Gesamtüberleben durchzuführen. Der zweite Datenschnitt wurde nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten des letzten randomisierten Patienten und nach Erreichen von mindestens 425 Todesfällen in der Gesamtpopulation sowie mindestens 219 Todesfällen in der Population der PD-L1-positiven Patienten geplant, um die finale Analyse für das Gesamtüberleben durchzuführen. Da bereits die Interimanalyse des Gesamtüberlebens einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten des Interventionsarms gezeigt hat, erfüllt diese Analyse bereits die Kriterien für die primäre Analyse des Gesamtüberlebens. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens stellt nur noch die abschließende Analyse dar, mit der die Studie endet.

Der erste Datenschnitt erfolgte, den festgelegten Kriterien entsprechend, am 21. Oktober 2019. Auf Anforderung der FDA wurde am 19. Januar 2020 zusätzlich das 90 Tage Safety-Update zur Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte durchgeführt. Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 21. Oktober 2019, der auch der Zulassung zugrunde liegt. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung als maßgeblich betrachtet. Im Sinne einer vollständigen und transparenten Berichterstattung sind die Auswertungen des 90 Tage Safety-Updates in Anhang 4-I ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Auswertungen der unerwünschten Ereignisse auf Basis des ersten Datenschnitts und liefern daher keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn: Während die Inzidenz jeglicher unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt des 90 Tage Safety-Updates gegenüber dem ersten Datenschnitt unverändert geblieben ist (Interventionsarm vs. Kontrollarm: 98% vs. 80%), nahm die Schwere der beobachteten Ereignisse marginal zu. Es zeigte sich ein Anstieg in den schweren unerwünschten Ereignissen um 2% im Interventionsarm und um 1% im Kontrollarm, wohingegen keine Zunahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse verzeichnet wurde. Neben der Auswertung aller Sicherheitsendpunkte wurde auch das Gesamtüberleben auf Basis des Datenschnitts vom 19. Januar 2020 ausgewertet. Je Studienarm traten elf weitere Todesfälle auf, so dass sich auch für diesen Endpunkt nur marginale Veränderungen gegenüber dem ersten Datenschnitt ergeben, was auch die EMA bestätigt [45]. Insgesamt zeigt sich für die ausgewerteten Endpunkte in beiden Datenschnitten ein konsistentes Bild. Die Analysen auf Basis des 90 Tage Safety-Updates bestätigen die bisherigen Ergebnisse zum Sicherheitsprofil von Avelumab in der vorliegenden Indikation; im Vergleich zum Datenschnitt vom 21. Oktober 2019 zeigten sich sehr ähnliche bzw. für einige Endpunkte identische Ergebnisse [45, 46]. Vor diesem Hintergrund werden bei der Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorien Mortalität und Verträglichkeit ausschließlich die Ergebnisse des

Datenschnitts vom 21. Oktober 2019 berücksichtigt, so dass der Beurteilung des Zusatznutzens von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für alle Endpunktkategorien ein Datenschnitt zugrunde liegt.

Eingeschlossene Patienten

Von insgesamt 1.005 gescreenten Patienten wurden 700 Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dem Interventionsarm sowie dem Kontrollarm wurden je 350 Patienten zugewiesen (Full Analysis Set). Von diesen erhielten sechs Patienten im Interventionsarm keine Dosis der Studienmedikation und fünf Patienten im Kontrollarm schlossen die erste Visite nicht ab. Die übrigen 344 Patienten im Interventionsarm und 345 Patienten im Kontrollarm wurden wie geplant behandelt (Safety Analysis Set).

Baseline-Charakteristika

In Bezug auf die Baseline-Charakteristika zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Lediglich hinsichtlich des PD-L1-Status zu Baseline und der Induktionschemotherapie in der Erstlinie zeigen sich geringfügige Imbalancen zwischen den Studienarmen: Der Anteil der Patienten mit positivem PD-L1-Status zu Baseline beträgt im Interventionsarm 54%, im Kontrollarm 48%. Während im Interventionsarm 42% der Patienten Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin als Induktionschemotherapie in der Erstlinie erhielten, beträgt der Anteil der Patienten im Kontrollarm 35%. Der Anteil der Patienten im Interventionsarm, die eine Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin in der Erstlinie erhalten beträgt 52%, der Anteil der Patienten im Kontrollarm 59%.

Studienabbrüche und Studiendauer

Die Studie brachen bis zum ersten Datenschnitt 48% der Patienten im Interventionsarm und 60% der Patienten im Kontrollarm ab. Einschließlich des Long-Term-Follow-up entspricht die Studiendauer der Patienten ab Randomisierung ihrer Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 4-20). Dementsprechend betrug die mediane Studiendauer 13 Monate im Interventionsarm und 11 Monate im Kontrollarm.

Therapieabbrüche und Therapiedauer

Bis zum ersten Datenschnitt brachen 75% der Patienten des Interventionsarms und 93% der Patienten des Kontrollarms die Studientherapie ab. Die mediane Therapiedauer betrug im Interventionsarm 6 Monate und im Kontrollarm 3 Monate.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Beschreibung des Versorgungskontextes in Deutschland werden im Folgenden primär Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zu Patienten mit Blasenkarzinom zugrunde gelegt [47], die damit den größten Teil der bösartigen Neubildungen der Harnorgane abbilden. Um auch Urothelkarzinome in weiteren Harnorganen miteinzuschließen, werden außerdem Daten aus einer retrospektiven Studie in Deutschland herangezogen, die Patienten mit Urothelkarzinom in verschiedenen Harnorganen im Stadium IV umfasst, die eine platinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie erhielten [19].

Das mediane Alter von Patienten mit Blasenkarzinom liegt in Deutschland im Jahr 2016 laut RKI bei 75 Jahren [47]. Im Vergleich hierzu waren die Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV der deutschen Studie mit Real-World-Daten mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren etwas jünger [19]. Das mediane Alter von 68 Jahren in der Studie JAVELIN Bladder 100 lag damit innerhalb der Spanne zwischen den Angaben des RKI und der Studie von Niegisch et al., so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Studiendaten auf die Versorgung in Deutschland übertragbar sind.

Der Anteil an Männern lag in der Studie JAVELIN Bladder 100 bei 77%. Dies entspricht der Geschlechterverteilung beim Blasenkarzinom in Deutschland: Für das Jahr 2016 lag der Anteil der Männer bezüglich der Inzidenz bei 74% und bezüglich der Fünf-Jahres-Prävalenz bei 77% [47].

Darüber hinaus waren 67% der Studienteilnehmer weiß und 60% wurden in Europa eingeschlossen. Auch dies stützt die Relevanz der Ergebnisse für die Versorgung in Deutschland.

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

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation und die Studienbedingungen entsprechen somit der deutschen Versorgungsrealität innerhalb der Zielpopulationen der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Übertragbarkeit der Resultate der Studie JAVELIN Bladder 100 auf den deutschen Versorgungsalltag ist somit aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gewährleistet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
JAVELIN Bladder 100	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die in die Studie JAVELIN Bladder 100 eingeschlossenen Patienten wurden den beiden Studienarmen per Randomisierung im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach bestem Ansprechen auf die Induktionschemotherapie in der Erstlinie (komplettes oder teilweises Ansprechen vs. stabile Erkrankung) und Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie (viszeral vs. nicht-viszeral), wobei die Gruppenzuteilung zentral über ein IRT-System vorgenommen wurde, so dass eine Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Weder die Prüfärzte noch die Patienten waren hinsichtlich der Studientherapie verblindet. Allerdings wird die Erhebung der Endpunkte nicht von dem offenen Studiendesign beeinträchtigt: Das Gesamtüberleben wird aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit als unverzerrt erachtet. Beim Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird einer Verzerrung durch die Verwendung eines BICR vorgebeugt. Wie aktuelle Untersuchungen zeigen, ist der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten geringer als bislang angenommen [48, 49]. Im vorliegenden Fall können diese Endpunkte daher als unverzerrt betrachtet werden. Bei der Verträglichkeit ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie JAVELIN Bladder 100 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	EQ-5D VAS	DRS-P	NFBISI-18	UE
JAVELIN Bladder 100	ja	ja	ja	ja	ja	ja
DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.						

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Bladder 100	<p>Das OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache). Patienten, die gemäß der letzten verfügbaren Information nicht verstorben sind, werden ab dem Datum des letzten Kontakts zensuriert. Auch Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, werden im Rahmen eines Long-Term-Follow-up alle drei Monate bis zum Tod, dem Entzug der Einwilligungserklärung oder dem Studienende nachverfolgt, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> $\text{OS in Monaten} = [(\text{Todesdatum oder Datum des letzten Patientenkontakts}) - (\text{Datum der Randomisierung} + 1)] / 30,4375$ <p>Die Auswertung des OS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse basierend auf dem FAS. Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet und mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren bestes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie in der Erstlinie und Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Analysen inkl. der medianen Zeit bis zum Ereignis dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung der Stratifizierungsfaktoren gemäß CRF-Daten anstelle der im IRT-System erfassten Daten • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Betrachtung der PP-Population anstelle des FAS^a <p><u>Supportive Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung der gegen den Krebs gerichteten Folgetherapien (Anzahl und Anteil der Patienten pro Folgetherapie)
<p>a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse basierend auf der PP-Population ausschließlich in Anhang 4-H.</p> <p>CRF: Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PP: Per Protocol.</p>	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Bladder 100	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Als möglicher Verzerrungsaspekt ist der Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben zu erwägen. Bei dem hier zu bewertenden Vergleich mit BSC ist jedoch davon auszugehen, dass die Folgetherapien allenfalls zu einer Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms führen.

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

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

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^a (Monate)		
n (fehlende Angabe)	350 (0)	350 (0)
Mittel (Std)	14,5 (8,3)	12,6 (8,2)
Median	13,2	10,8
Min; Max	0,1; 37,4	0,1; 36,4
a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des OS während der Studie. BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; OS: Gesamtüberleben; Std: Standardabweichung.		

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^a
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] Überlebenswahrscheinlichkeit [95%-KI]: Monat 12 Monat 24	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] Überlebenswahrscheinlichkeit [95%-KI]: Monat 12 Monat 24	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
OS	145/350 (41,4)	21,4 [18,9; 26,1] 0,71 [0,66; 0,76] 0,48 [0,41; 0,55]	179/350 (51,1)	14,3 [12,9; 17,9] 0,58 [0,53; 0,64] 0,37 [0,31; 0,43]	0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010
<p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System. BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.</p>					

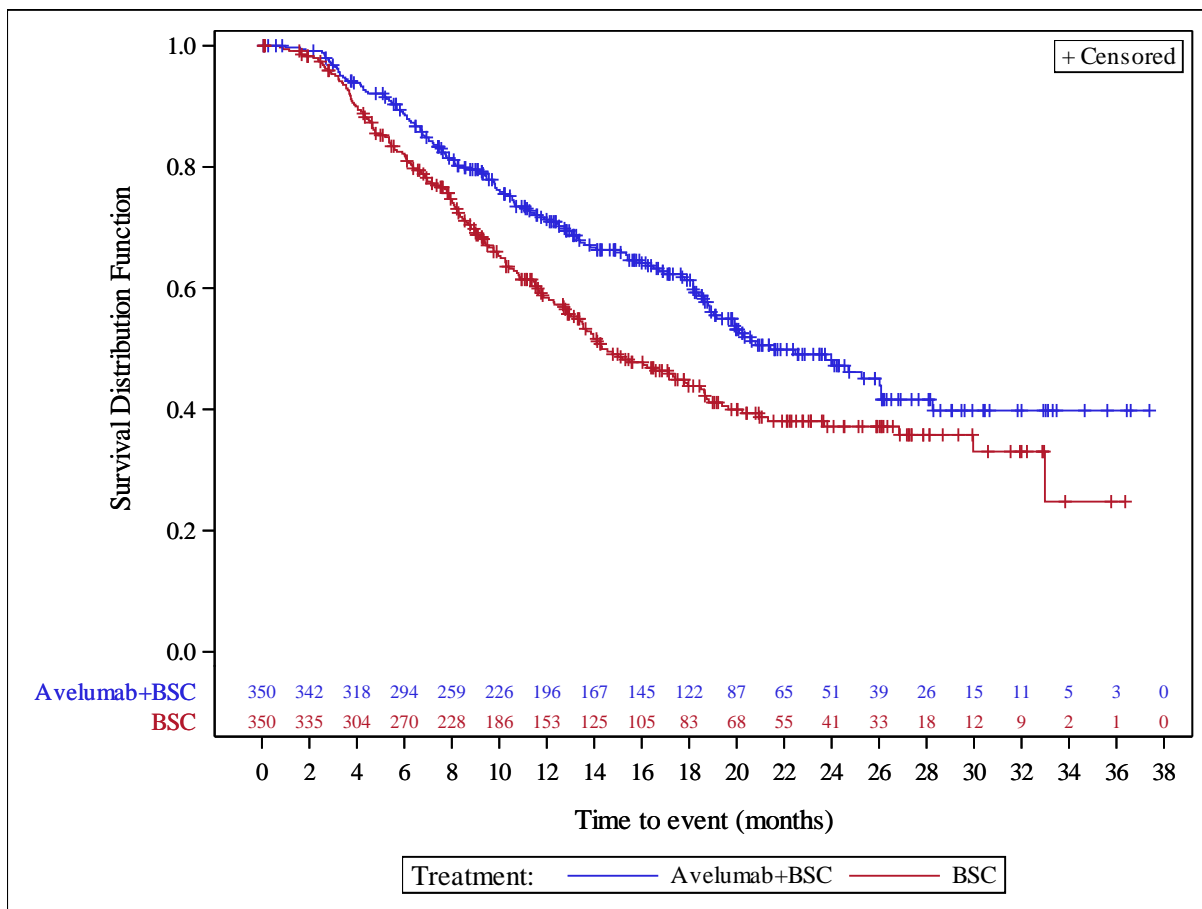


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

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

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Sensitivitätsanalysen					
OS (CRF-Stratifizierung)	145/350 (41,4)	21,4 [18,9; 26,1]	179/350 (51,1)	14,3 [12,9; 17,9]	0,70 [0,56; 0,87]; 0,0013
OS (nicht stratifiziert)	145/350 (41,4)	21,4 [18,9; 26,1]	179/350 (51,1)	14,3 [12,9; 17,9]	0,69 [0,55; 0,86]; 0,0008
OS (PP-Population) ^a	128/316 (40,5)	22,5 [19,0; NE]	156/310 (50,3)	15,5 [13,5; 18,7]	0,70 [0,55; 0,88]; 0,0023
<p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System. BSC: Best Supportive Care; CRF: Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PP: Per Protocol.</p>					

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Darstellung der gegen den Krebs gerichteten Folgetherapien)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Folgetherapien, n (%)		
Patienten mit einer Folgetherapie jeglicher Art	167 (47,7)	228 (65,1)
Patienten mit einer Folgeradiotherapie	52 (14,9)	57 (16,3)
Patienten mit einer Folgeoperation	13 (3,7)	14 (4,0)
Patienten mit einer medikamentösen Folgetherapie	148 (42,3)	216 (61,7)
Gemcitabin/ Gemcitabinhydrochlorid	61 (17,4)	52 (14,9)
Paclitaxel	48 (13,7)	41 (11,7)
Carboplatin	46 (13,1)	36 (10,3)
Vinflunin/Vinfluninditartrat	37 (10,6)	17 (4,9)
Cisplatin	29 (8,3)	21 (6,0)
Docetaxel	5 (1,4)	10 (2,9)
Pembrolizumab	19 (5,4)	71 (20,3)
Atezolizumab	3 (0,9)	49 (14,0)
Nivolumab	0	18 (5,1)
Durvalumab	0	16 (4,6)
Andere ^a	30 (8,6)	39 (11,1)
a: Zusammenfassung aller Therapien, die in beiden Studienarmen bei weniger als zehn Patienten eingesetzt wurden. BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set.		

Für den Endpunkt Gesamtüberleben beträgt die mediane Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt 13 Monate im Interventionsarm und 11 Monate im Kontrollarm.

Insgesamt verstarben bis zum Datenschnitt 41% der Patienten im Interventionsarm und 51% der Patienten im Kontrollarm. Die mediane Gesamtüberlebensdauer betrug 21,4 Monate im Interventionsarm und 14,3 Monate im Kontrollarm. Dies entspricht einer absoluten Differenz von 7,1 Monaten längerer medianer Überlebensdauer unter einer Therapie mit Avelumab im Vergleich zu BSC.

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Mortalitätsrisiko bei diesen Patienten war 31% geringer als im

Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; p=0,0010). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Während des Long-Term-Follow-up wurde bei 48% der Patienten im Interventionsarm und bei 65% der Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie initiiert; 42% der Patienten im Interventionsarm und 62% der Patienten im Kontrollarm erhielten eine medikamentöse Folgetherapie. Die häufigsten Folgetherapien im Interventionsarm waren Gemcitabin (17%), Paclitaxel (14%) und Carboplatin (13%). Im Kontrollarm waren die häufigsten Folgetherapien Pembrolizumab (20%), Gemcitabin (15%) und Atezolizumab (14%). Einen PD-1 (programmierter Zelltod-Rezeptor 1; Programmed Cell Death Protein 1)/PD-L1-Inhibitor als Folgetherapie erhielten 6% der Patienten im Interventionsarm und 44% der Patienten im Kontrollarm. Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die eine medikamentöse Folgetherapie erhielten, wurden demnach bei 15% der Patienten im Interventionsarm und bei 71% der Patienten im Kontrollarm PD-1/PD-L1-Inhibitoren eingesetzt.

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

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

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Bladder 100	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer PD oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Feststellung einer PD erfolgt gemäß RECIST Version 1.1. Entsprechende radiologische Untersuchungen werden zu Studienbeginn (Screening), acht Wochen nach Randomisierung, anschließend während der ersten zwölf Monate nach Randomisierung alle acht Wochen, danach alle zwölf Wochen sowie zusätzlich bei Verdacht auf eine PD vorgenommen.</p> <p>Patienten ohne ein Ereignis, sowie Patienten, die vor einem Ereignis eine Folgetherapie begonnen haben oder die vor einem Ereignis ≥ 2 Tumorkontrolluntersuchungen verpasst haben, werden ab dem Zeitpunkt ihrer letzten adäquaten Tumorkontrolluntersuchung^a davor zensiert. Patienten ohne eine adäquate Baseline-Tumorkontrolluntersuchung oder ohne adäquate Folgeuntersuchung^a werden ab Randomisierung zensiert. Ausgenommen hiervon sind Patienten, die zu oder vor dem Zeitpunkt der zweiten geplanten Tumorkontrolluntersuchung verstorben sind (d. h. ≤ 16 Wochen nach Randomisierung); bei diesen Patienten wird der Tod als Ereignis gezählt.</p> <p style="text-align: center;">$\text{PFS in Monaten} = [(\text{Datum des Ereignisses oder der Zensierung}) - (\text{Datum der Randomisierung} + 1)] / 30,4375$</p> <p>Die Auswertung des PFS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse basierend auf dem FAS und unter Verwendung der BICR-Bewertung. Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet und mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren bestes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie in der Erstlinie und Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Analysen inkl. der medianen Zeit bis zum Ereignis dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Betrachtung der Prüfarztbewertung anstelle der BICR-Bewertung^b <p><u>Supportive Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Zeit bis zur Folgetherapie <p>Betrachtet wird die Zeit bis zur ersten gegen den Krebs gerichteten Folgetherapie oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Patienten ohne vorheriges Ereignis werden ab dem letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet und mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren bestes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie in der Erstlinie und Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Analysen inkl. der medianen Zeit bis zum Ereignis dargestellt^c.</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse der ORR nach Randomisierung^d <p>Die ORR bezeichnet den Anteil der Patienten, die nach Randomisierung, d. h. unter der Erhaltungstherapie, ein PR oder CR erreichen, wobei ausschließlich Tumorkontrolluntersuchungen vor dem Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CR: Feststellung eines CR bei mindestens zwei Untersuchungen im Abstand von ≥ 4 Wochen und vor der ersten Dokumentation einer PD ○ PR: Feststellung eines PR oder besseren Tumoransprechens (PR gefolgt von PR oder PR gefolgt von CR) bei mindestens zwei Untersuchungen im Abstand von ≥ 4 Wochen und vor der ersten Dokumentation einer PD (und nicht als CR klassifizierbar) <p>Bei der Berechnung der ORR werden ausschließlich Patienten berücksichtigt, deren Ansprechen sich während der Studie, d. h. unter der Erhaltungstherapie, zu einem PR oder CR verbessert. Patienten, die bereits zu Studienbeginn ein CR als bestes Ansprechen auf die Induktionstherapie in der Erstlinie aufwiesen, gehen entsprechend nicht als Ansprecher in die Analyse der ORR ein.</p> <p>Die Auswertung erfolgt basierend auf dem FAS und unter Verwendung der BICR-Bewertungen. Der Behandlungseffekt wird mittels stratifiziertem OR inkl. 95%-KI zwischen den Behandlungsgruppen verglichen und unter Verwendung eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren bestes Ansprechen auf die Induktionstherapie in der Erstlinie und Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Ergänzend werden die stratifizierten Effektmaße RR und RD jeweils inkl. 95%-KI dargestellt; letztere werden mittels Wald-Approximation geschätzt.</p>
	<p>a: Adäquate Tumorkontroll-/Folgeuntersuchungen bezeichnet (i) Baseline-Untersuchungen innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung ohne fehlende Bewertung von Läsionen und (ii) Folgeuntersuchungen, bei denen das Tumoransprechen bestimmt werden konnte (d. h. keine Zeitpunkte, bei denen das Tumoransprechen als nicht bewertbar [not evaluable] klassifiziert wurde).</p> <p>b: Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse des PFS basierend auf der Prüfarztbewertung ausschließlich in Anhang 4-H.</p> <p>c: Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-H.</p> <p>d: Die Darstellung der Analyse der ORR erfolgt in Anhang 4-H.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Teilweises Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko.</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Bladder 100	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts bildet durch die Verwendung von RECIST Version 1.1 die international anerkannten Standardkriterien zur Bewertung des Ansprechens und von Progressionen bei soliden Tumoren ab. Die Bewertung anhand dieser Kriterien erfolgt in der Studie JAVELIN Bladder 100 zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wird. Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben unter Verwendung der BICR-Bewertung als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben^a (Monate)		
n (fehlende Angabe)	350 (0)	350 (0)
Mittel (Std)	6,4 (7,2)	4,0 (5,1)
Median	3,4	1,9
Min; Max	0,0; 35,9	0,0; 33,1
a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des PFS während der Studie. BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; PFS: Progressionsfreies Überleben; Std: Standardabweichung.		

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^a
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Progressionsfreies Überleben					
PFS (BICR-Bewertung)	225/350 (64,3)	3,7 [3,5; 5,5]	260/350 (74,3)	2,0 [1,9; 2,7]	0,62 [0,52; 0,75]; <0,0001
<p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System. BICR: Blinded Independent Central Review; BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.</p>					

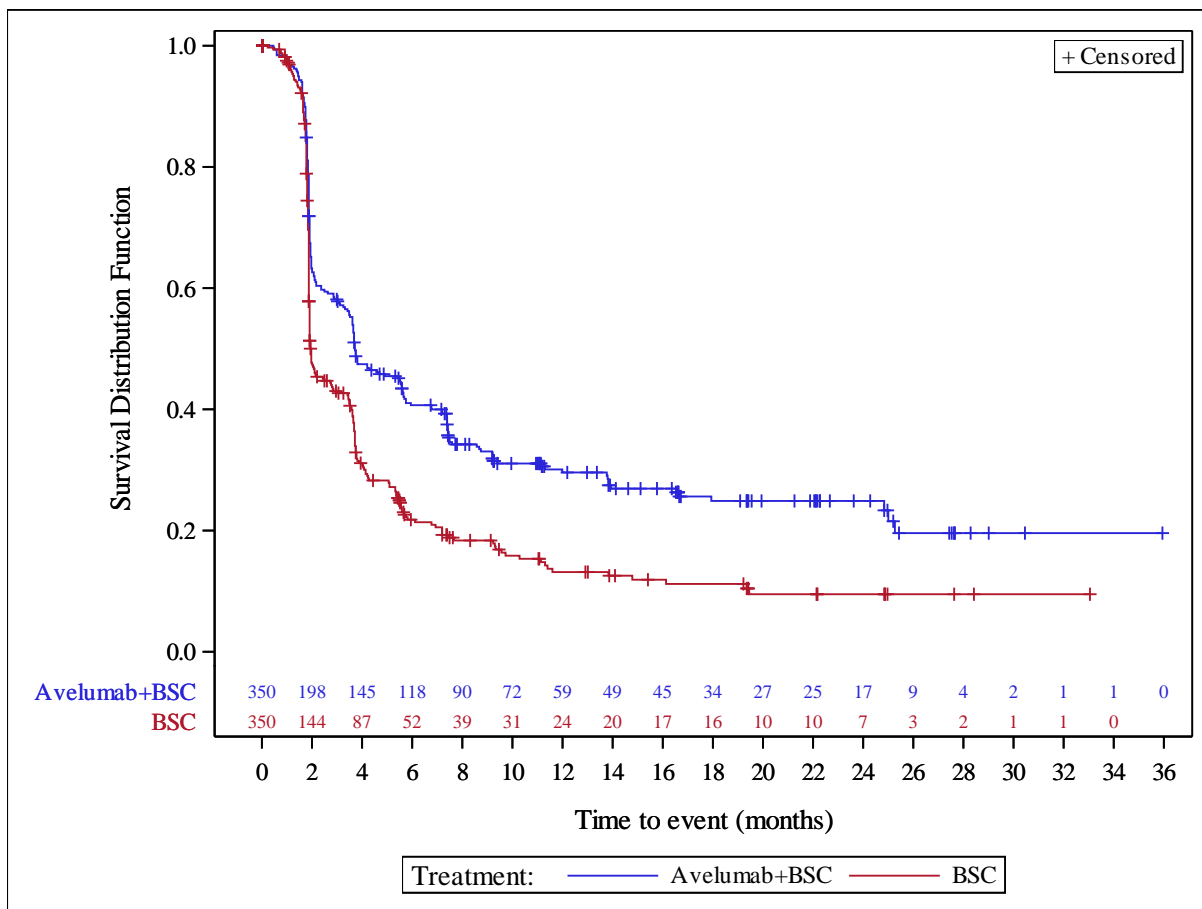


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

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

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Sensitivitätsanalysen					
PFS (BICR-Bewertung; nicht stratifiziert)	225/350 (64,3)	3,7 [3,5; 5,5]	260/350 (74,3)	2,0 [1,9; 2,7]	0,62 [0,52; 0,75]; <0,0001
PFS (Prüfarztbewertung) ^a	235/350 (67,1)	5,5 [4,2; 7,2]	277/350 (79,1)	2,1 [1,9; 3,0]	0,52 [0,44; 0,62]; <0,0001
a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System. BICR: Blinded Independent Central Review; BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.					

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Zeit bis zur Folgetherapie)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^a
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur Folgetherapie					
Zeit bis zur Folgetherapie	207/350 (59,1)	10,7 [8,9; 13,7]	275/350 (78,6)	5,4 [4,5; 6,1]	0,50 [0,42; 0,60]; <0,0001
a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System. BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall.					

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben beträgt die mediane Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt 3 Monate im Interventionsarm und 2 Monate im Kontrollarm.

Im Interventionsarm zeigten 64% der Patienten eine Progression oder verstarben, im Kontrollarm 74% der Patienten. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug 3,7 Monate im Interventionsarm und 2,0 Monate im Kontrollarm.

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten 38% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,62 [0,52; 0,75]; $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Zeit bis zur Folgetherapie betrug im Interventionsarm 10,7 Monate und im Kontrollarm 5,4 Monate. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten um 50% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,50 [0,42; 0,60]; $p < 0,0001$).

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

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

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Bei der Versorgung der Patienten in Deutschland spielen das Ansprechen sowie das Auftreten von Progressionen eine wichtige Rolle für weitere Therapieentscheidungen und stellen somit wichtige Kriterien für Patienten und Behandelnde dar. Die Bewertung anhand bildgebender Verfahren entspricht der klinischen Praxis in Deutschland. Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben sind somit relevant für den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.3 EQ-5D VAS – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Bladder 100	<p>Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgt in jedem Zyklus, d. h. alle vier Wochen, jeweils an Tag 1 vor allen anderen Studienmaßnahmen. Darüber hinaus erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes/-abbruchs sowie im Rahmen des Short-Term-Follow-up zu den Visiten an Tag 30, Tag 60 und Tag 90 nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) unabhängig vom Beginn möglicher Folgetherapien.</p> <p>Die Analyse der EQ-5D VAS erfolgt basierend auf dem FAS unter Verwendung eines MMRM unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums^a. Als Kovariaten umfasst das Modell die Baseline-Werte sowie Behandlung, Zeit (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) und den Interaktionsterm Zeit*Behandlung; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die Zeit werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung des Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g, berechnet basierend auf dem LS-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts, inkl. 95%-KI herangezogen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse^b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Berücksichtigung der innerhalb des Behandlungszeitraums erhobenen Werte in der MMRM-Analyse <p><u>Supportive Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Deskriptive Verlaufsdarstellung <p>Um den zeitlichen Verlauf des Gesundheitszustandes während der Studie deskriptiv abzubilden, wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand ihres Mittelwertes pro Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt^c.</p> Betrachtung der Rücklaufquote <p>Die Rücklaufquote pro Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für die die EQ-5D VAS verfügbar ist, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten im Behandlungsarm und (ii) die Anzahl der Patienten im Behandlungsarm, bei denen die EQ-5D VAS zu dem Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte (d. h. Patienten, die den Gesamtfragebogen EQ-5D zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite erhalten haben).</p>
<p>a: In der im SAP präspezifizierten Auswertung wurden ausschließlich die während des Behandlungszeitraums erhobenen Daten berücksichtigt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Erhebungszeitraum treffen zu können, wurden in der hier vorgelegten Auswertung auch die im Rahmen des Short-Term-Follow-up erhobenen Daten berücksichtigt.</p> <p>b: Die Sensitivitätsanalyse entspricht der im SAP präspezifizierten Auswertung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung in Anhang 4-H.</p> <p>c: Eine tabellarische Darstellung anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; SAP: Statistischer Analyseplan; VAS: Visual Analogue Scale.</p>	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Bladder 100	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die EQ-5D VAS stellt eine Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten dar. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet, wobei ein Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen wird [48, 49]. Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, wenngleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs (fehlender Baseline-Wert und/oder keine Folgewerte) im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt jedoch in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 10%.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-32: Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS^a (Monate)		
n (fehlende Angabe)	350 (0)	350 (0)
Mittel (Std)	8,9 (7,6)	5,2 (5,6)
Median	6,4	3,1
Min; Max	0,0; 36,0	0,0; 34,9
<p>a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt der EQ-5D VAS. Ist die Dauer nicht berechenbar, wird ein Wert von einem Tag herangezogen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; Std: Standardabweichung; VAS: Visual Analogue Scale.</p>		

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^c
	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D VAS					
EQ-5D VAS	331	74,9 (18,87) -5,21 [-7,29; -3,14]	316	74,9 (16,34) -7,60 [-10,04; -5,16]	2,39 [-0,81; 5,58]; 0,1430 0,12 [-0,04; 0,27]; 0,1416
<p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; Mittel: Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; Std: Standardabweichung; VAS: Visual Analogue Scale.</p>					

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

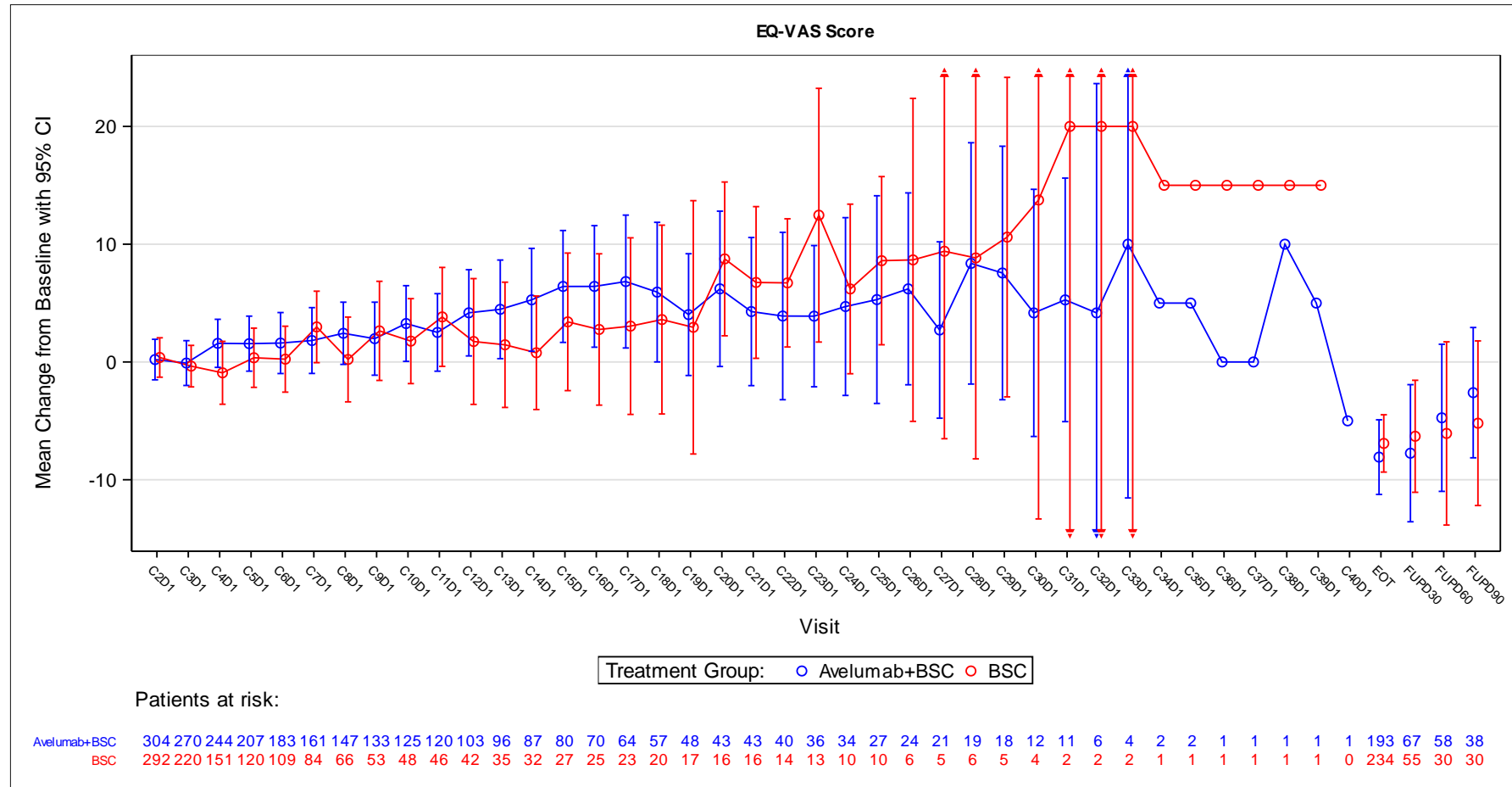


Abbildung 4: Deskriptive Verlaufsdarstellung (Änderung gegenüber Studienbeginn) für EQ-5D VAS (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)

Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.

BSC: Best Supportive Care; C: Zyklus; CI: Konfidenzintervall; D: Tag; EOT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FUP: Short-Term-Follow-up; VAS: Visual Analogue Scale.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Betrachtung der Rücklaufquote)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
Rücklaufquote					
EQ-5D VAS	Baseline	335/350 (95,7)	335/346 (96,8)	325/350 (92,9)	325/344 (94,5)
	Zyklus 2	311/350 (88,9)	311/334 (93,1)	302/350 (86,3)	302/325 (92,9)
	Zyklus 3	277/350 (79,1)	277/306 (90,5)	229/350 (65,4)	229/254 (90,2)
	Zyklus 4	250/350 (71,4)	250/266 (94,0)	157/350 (44,9)	157/169 (92,9)
	Zyklus 5	213/350 (60,9)	213/227 (93,8)	125/350 (35,7)	125/136 (91,9)
	Zyklus 6	186/350 (53,1)	186/200 (93,0)	112/350 (32,0)	112/118 (94,9)
	Zyklus 7	165/350 (47,1)	165/176 (93,8)	88/350 (25,1)	88/91 (96,7)
	Zyklus 8	148/350 (42,3)	148/159 (93,1)	69/350 (19,7)	69/75 (92,0)
	Zyklus 9	136/350 (38,9)	136/148 (91,9)	56/350 (16,0)	56/62 (90,3)
	Zyklus 10	127/350 (36,3)	127/132 (96,2)	49/350 (14,0)	49/52 (94,2)
	Zyklus 11	123/350 (35,1)	123/127 (96,9)	47/350 (13,4)	47/47 (100)
	Zyklus 12	106/350 (30,3)	106/114 (93,0)	43/350 (12,3)	43/44 (97,7)
	Zyklus 13	97/350 (27,7)	97/104 (93,3)	36/350 (10,3)	36/36 (100)
	Zyklus 14	90/350 (25,7)	90/95 (94,7)	32/350 (9,1)	32/34 (94,1)
	Zyklus 15	82/350 (23,4)	82/87 (94,3)	28/350 (8,0)	28/30 (93,3)
	Zyklus 16	72/350 (20,6)	72/78 (92,3)	26/350 (7,4)	26/27 (96,3)

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
	Zyklus 17	67/350 (19,1)	67/68 (98,5)	23/350 (6,6)	23/24 (95,8)
	Zyklus 18	59/350 (16,9)	59/62 (95,2)	21/350 (6,0)	21/21 (100)
	Zyklus 19	51/350 (14,6)	51/54 (94,4)	18/350 (5,1)	18/19 (94,7)
	Zyklus 20	46/350 (13,1)	46/49 (93,9)	16/350 (4,6)	16/17 (94,1)
	Zyklus 21	45/350 (12,9)	45/47 (95,7)	16/350 (4,6)	16/17 (94,1)
	Zyklus 22	42/350 (12,0)	42/45 (93,3)	15/350 (4,3)	15/15 (100)
	Zyklus 23	37/350 (10,6)	37/41 (90,2)	14/350 (4,0)	14/14 (100)
	Zyklus 24	36/350 (10,3)	36/36 (100)	10/350 (2,9)	10/12 (83,3)
	Zyklus 25	28/350 (8,0)	28/30 (93,3)	11/350 (3,1)	11/11 (100)
	Zyklus 26	24/350 (6,9)	24/25 (96,0)	6/350 (1,7)	6/7 (85,7)
	Zyklus 27	21/350 (6,0)	21/22 (95,5)	5/350 (1,4)	5/7 (71,4)
	Zyklus 28	19/350 (5,4)	19/19 (100)	7/350 (2,0)	7/7 (100)
	Zyklus 29	18/350 (5,1)	18/18 (100)	6/350 (1,7)	6/6 (100)
	Zyklus 30	12/350 (3,4)	12/13 (92,3)	5/350 (1,4)	5/5 (100)
	Zyklus 31	11/350 (3,1)	11/12 (91,7)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 32	6/350 (1,7)	6/8 (75,0)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 33	4/350 (1,1)	4/4 (100)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 34	2/350 (0,6)	2/2 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
	Zyklus 35	2/350 (0,6)	2/2 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 36	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 37	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 38	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 39	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 40	1/350 (0,3)	1/1 (100)	0/350 (0)	0/0 (0)
	EOT	199/350 (56,9)	199/251 (79,3)	245/350 (70,0)	245/309 (79,3)
	FU Tag 30	70/350 (20,0)	70/109 (64,2)	59/350 (16,9)	59/100 (59,0)
	FU Tag 60	59/350 (16,9)	59/84 (70,2)	31/350 (8,9)	31/59 (52,5)
	FU Tag 90	38/350 (10,9)	38/58 (65,5)	32/350 (9,1)	32/51 (62,7)

BSC: Best Supportive Care; EOT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; FU: Follow-up; VAS: Visual Analogue Scale.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS beträgt die mediane Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt 6 Monate im Interventionsarm und 3 Monate im Kontrollarm.

Der MMRM-Analyse entsprechend zeigt sich für die EQ-5D VAS während des Erhebungszeitraums im adjustierten Mittelwert jeweils in beiden Studienarmen eine leichte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, die unter BSC stärker ausgeprägt ist (Interventionsarm vs. Kontrollarm: 5,21 Punkte vs. 7,60 Punkte). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,12 [-0,04; 0,27]; $p=0,1416$).

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen nahezu immer über 90%. Auch zu und nach Behandlungsende konnte pro Erhebungszeitpunkt in beiden Studienarmen je ein Rücklauf von über 50% erreicht werden.

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

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

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Aufgrund der Selbsteinschätzung durch die Patienten, die der EQ-5D VAS zugrunde liegt, ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse weitgehend relevante und hinreichend belastbare Erkenntnisse zum zu erwartenden Gesundheitszustand von Patienten im Versorgungsalltag liefern.

4.3.1.3.1.4 DRS-P – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von DRS-P

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Bladder 100	<p>Die Erhebung des DRS-P erfolgt in jedem Zyklus, d. h. alle vier Wochen, jeweils an Tag 1 vor allen anderen Studienmaßnahmen. Darüber hinaus erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes/-abbruchs sowie im Rahmen des Short-Term-Follow-up zu den Visiten an Tag 30, Tag 60 und Tag 90 nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) unabhängig vom Beginn möglicher Folgetherapien.</p> <p>Die Analyse des DRS-P erfolgt basierend auf dem FAS unter Verwendung eines MMRM unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums^a. Als Kovariaten umfasst das Modell jeweils die Baseline-Werte der betrachteten Subskala sowie Behandlung, Zeit (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) und den Interaktionsterm Zeit*Behandlung; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die Zeit werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird jeweils basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung des Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g, berechnet basierend auf dem LS-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts, inkl. 95%-KI herangezogen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse^b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Berücksichtigung der innerhalb des Behandlungszeitraums erhobenen Werte in der MMRM-Analyse <p><u>Supportive Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Deskriptive Verlaufsdarstellung <p>Um den zeitlichen Verlauf der Symptomatik während der Studie deskriptiv abzubilden, wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand ihres Mittelwertes pro Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt^c.</p> Betrachtung der Rücklaufquote <p>Die Rücklaufquote pro Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für die der DRS-P berechenbar ist^d, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten im Behandlungsarm und (ii) die Anzahl der Patienten im Behandlungsarm, bei denen der DRS-P zu dem Erhebungszeitpunkt berechenbar sein sollte (d. h. Patienten, die den Gesamtfragebogen NFBISI-18 zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite erhalten haben).</p> <p>a: In der im SAP präspezifizierten Auswertung wurden ausschließlich die während des Behandlungszeitraums erhobenen Daten berücksichtigt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Erhebungszeitraum treffen zu können, wurden in der hier vorgelegten Auswertung auch die im Rahmen des Short-Term-Follow-up erhobenen Daten berücksichtigt.</p> <p>b: Die Sensitivitätsanalyse entspricht der im SAP präspezifizierten Auswertung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung in Anhang 4-H.</p> <p>c: Eine tabellarische Darstellung anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>d: Die Definition des Rücklaufs weicht in der hier vorgelegten Auswertung von der Präspezifizierung im SAP (Anteil der Patienten, die mindestens ein Item des Gesamtfragebogens NFBISI-18 zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite beantwortet haben) ab.</p> <p>DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; SAP: Statistischer Analyseplan.</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DRS-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Bladder 100	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der DRS-P basiert auf einer Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich relevanter Aspekte zur Symptomatik. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet, wobei ein Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen wird [48, 49]. Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, wengleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs (fehlender Baseline-Wert und/oder keine Folgewerte) im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt jedoch in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 10%.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DRS-P als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-37: Beobachtungsdauer für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Beobachtungsdauer für DRS-P^a (Monate)		
n (fehlende Angabe)	350 (0)	350 (0)
Mittel (Std)	8,8 (7,5)	5,3 (5,7)
Median	6,3	3,2
Min; Max	0,0; 36,0	0,0; 34,9
<p>a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des Gesamtfragebogens NFBISI-18. Ist die Dauer nicht berechenbar, wird ein Wert von einem Tag herangezogen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; Std: Standardabweichung.</p>		

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^c
	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
DRS-P					
DRS-P	328	27,2 (4,78) -2,42 [-3,03; -1,82]	319	27,2 (4,75) -2,89 [-3,60; -2,17]	0,46 [-0,47; 1,40]; 0,3289 0,08 [-0,08; 0,23]; 0,3283
<p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; Mittel: Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; Std: Standardabweichung.</p>					

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

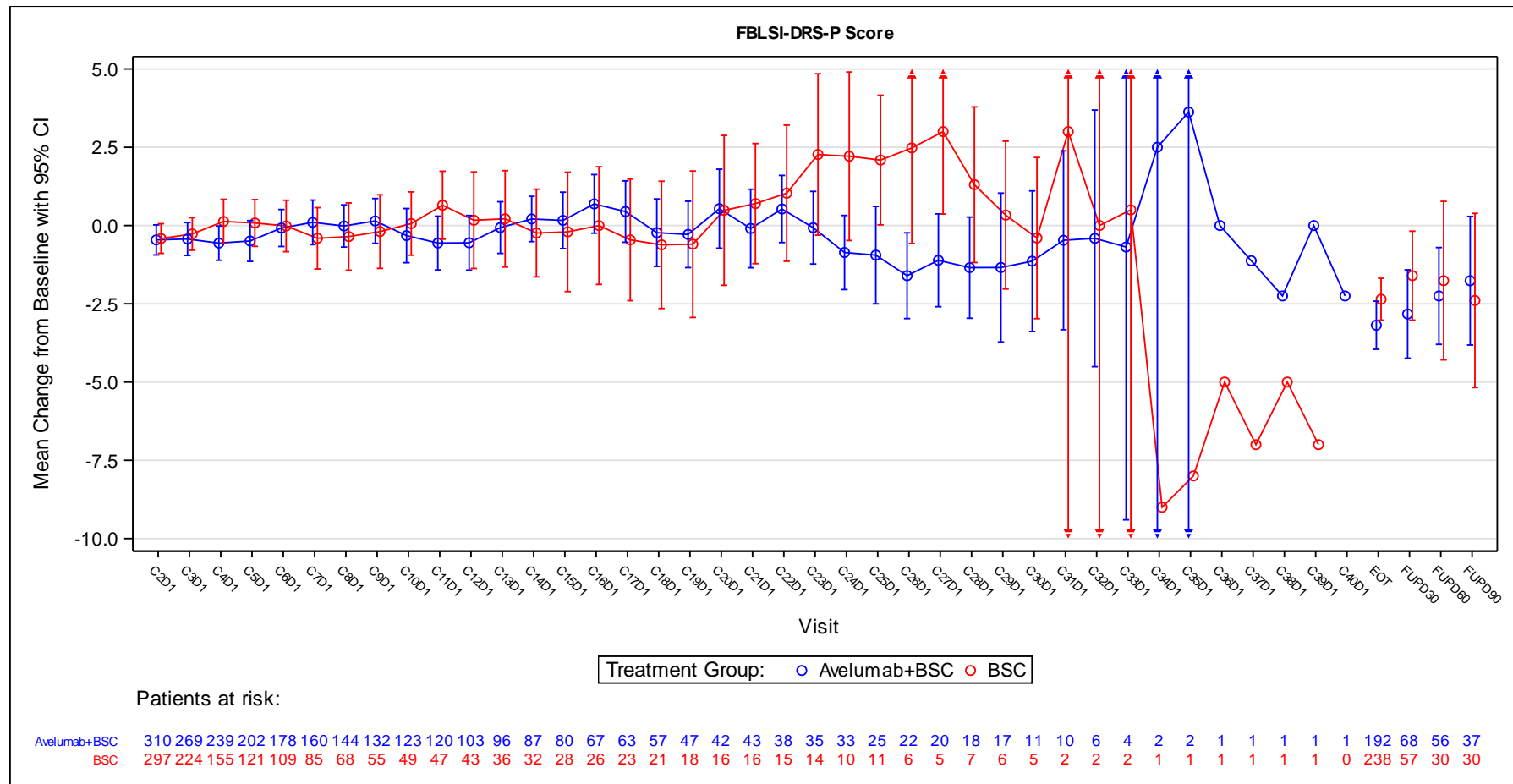


Abbildung 5: Deskriptive Verlaufsdarstellung (Änderung gegenüber Studienbeginn) für DRS-P (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)

Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Symptomatik.

BSC: Best Supportive Care; C: Zyklus; CI: Konfidenzintervall; D: Tag; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; EOT: Behandlungsende; FUP: Short-Term-Follow-up.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Betrachtung der Rücklaufquote)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
Rücklaufquote					
DRS-P	Baseline	332/350 (94,9)	332/342 (97,1)	329/350 (94,0)	329/343 (95,9)
	Zyklus 2	317/350 (90,6)	317/334 (94,9)	307/350 (87,7)	307/325 (94,5)
	Zyklus 3	278/350 (79,4)	278/306 (90,8)	229/350 (65,4)	229/254 (90,2)
	Zyklus 4	249/350 (71,1)	249/266 (93,6)	159/350 (45,4)	159/169 (94,1)
	Zyklus 5	211/350 (60,3)	211/227 (93,0)	123/350 (35,1)	123/136 (90,4)
	Zyklus 6	185/350 (52,9)	185/200 (92,5)	111/350 (31,7)	111/118 (94,1)
	Zyklus 7	165/350 (47,1)	165/176 (93,8)	88/350 (25,1)	88/91 (96,7)
	Zyklus 8	148/350 (42,3)	148/159 (93,1)	69/350 (19,7)	69/75 (92,0)
	Zyklus 9	137/350 (39,1)	137/148 (92,6)	57/350 (16,3)	57/62 (91,9)
	Zyklus 10	126/350 (36,0)	126/132 (95,5)	49/350 (14,0)	49/52 (94,2)
	Zyklus 11	124/350 (35,4)	124/127 (97,6)	47/350 (13,4)	47/47 (100)
	Zyklus 12	107/350 (30,6)	107/114 (93,9)	43/350 (12,3)	43/44 (97,7)
	Zyklus 13	99/350 (28,3)	99/104 (95,2)	36/350 (10,3)	36/36 (100)
	Zyklus 14	91/350 (26,0)	91/95 (95,8)	32/350 (9,1)	32/34 (94,1)
	Zyklus 15	83/350 (23,7)	83/87 (95,4)	28/350 (8,0)	28/30 (93,3)
	Zyklus 16	71/350 (20,3)	71/78 (91,0)	26/350 (7,4)	26/27 (96,3)

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
	Zyklus 17	67/350 (19,1)	67/68 (98,5)	23/350 (6,6)	23/24 (95,8)
	Zyklus 18	60/350 (17,1)	60/62 (96,8)	21/350 (6,0)	21/21 (100)
	Zyklus 19	50/350 (14,3)	50/54 (92,6)	18/350 (5,1)	18/19 (94,7)
	Zyklus 20	45/350 (12,9)	45/49 (91,8)	16/350 (4,6)	16/17 (94,1)
	Zyklus 21	46/350 (13,1)	46/47 (97,9)	16/350 (4,6)	16/17 (94,1)
	Zyklus 22	41/350 (11,7)	41/45 (91,1)	15/350 (4,3)	15/15 (100)
	Zyklus 23	37/350 (10,6)	37/41 (90,2)	14/350 (4,0)	14/14 (100)
	Zyklus 24	36/350 (10,3)	36/36 (100)	10/350 (2,9)	10/12 (83,3)
	Zyklus 25	28/350 (8,0)	28/30 (93,3)	11/350 (3,1)	11/11 (100)
	Zyklus 26	24/350 (6,9)	24/25 (96,0)	6/350 (1,7)	6/7 (85,7)
	Zyklus 27	21/350 (6,0)	21/22 (95,5)	5/350 (1,4)	5/7 (71,4)
	Zyklus 28	19/350 (5,4)	19/19 (100)	7/350 (2,0)	7/7 (100)
	Zyklus 29	18/350 (5,1)	18/18 (100)	6/350 (1,7)	6/6 (100)
	Zyklus 30	12/350 (3,4)	12/13 (92,3)	5/350 (1,4)	5/5 (100)
	Zyklus 31	11/350 (3,1)	11/12 (91,7)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 32	6/350 (1,7)	6/8 (75,0)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 33	4/350 (1,1)	4/4 (100)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 34	2/350 (0,6)	2/2 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
	Zyklus 35	2/350 (0,6)	2/2 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 36	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 37	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 38	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 39	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 40	1/350 (0,3)	1/1 (100)	0/350 (0)	0/0 (0)
	EOT	200/350 (57,1)	200/251 (79,7)	248/350 (70,9)	248/309 (80,3)
	FU Tag 30	70/350 (20,0)	70/109 (64,2)	60/350 (17,1)	60/100 (60,0)
	FU Tag 60	59/350 (16,9)	59/84 (70,2)	31/350 (8,9)	31/58 (53,4)
	FU Tag 90	38/350 (10,9)	38/58 (65,5)	32/350 (9,1)	32/51 (62,7)

BSC: Best Supportive Care; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; FU: Follow-up.

Für den Endpunkt DRS-P beträgt die mediane Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt 6 Monate im Interventionsarm und 3 Monate im Kontrollarm.

Der MMRM-Analyse entsprechend zeigt sich für den DRS-P während des Erhebungszeitraums im adjustierten Mittelwert jeweils in beiden Studienarmen eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert (Interventionsarm vs. Kontrollarm: 2,42 Punkte vs. 2,89 Punkte). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,08 [-0,08; 0,23]; p=0,3283).

Die Rücklaufquote des DRS-P bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen nahezu immer über 90%. Auch zu und nach Behandlungsende konnte pro Erhebungszeitpunkt in beiden Studienarmen je ein Rücklauf von über 50% erreicht werden.

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

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

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Aufgrund der Selbsteinschätzung durch die Patienten, die dem DRS-P zugrunde liegt, ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse weitgehend relevante und hinreichend belastbare Erkenntnisse zur erwartenden Symptomatik von Patienten im Versorgungsalltag liefern.

4.3.1.3.1.5 NFBISI-18 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von NFBISI-18

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Bladder 100	<p>Die Erhebung des NFBISI-18 erfolgt in jedem Zyklus, d. h. alle vier Wochen, jeweils an Tag 1 vor allen anderen Studienmaßnahmen. Darüber hinaus erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes/-abbruchs sowie im Rahmen des Short-Term-Follow-up zu den Visiten an Tag 30, Tag 60 und Tag 90 nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) unabhängig vom Beginn möglicher Folgetherapien.</p> <p>Die Analyse des NFBISI-18 Gesamtscore erfolgt basierend auf dem FAS unter Verwendung eines MMRM unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums^a. Als Kovariaten umfasst das Modell jeweils die Baseline-Werte der betrachteten Subskala sowie Behandlung, Zeit (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) und den Interaktionsterm Zeit*Behandlung; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die Zeit werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird jeweils basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung des Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g, berechnet basierend auf dem LS-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts, inkl. 95%-KI herangezogen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse^b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Berücksichtigung der innerhalb des Behandlungszeitraums erhobenen Werte in der MMRM-Analyse <p><u>Supportive Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Deskriptive Verlaufsdarstellung <p>Um den zeitlichen Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Studie deskriptiv abzubilden, wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand ihres Mittelwertes pro Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt^c.</p> Analyse weiterer Subskalen/Items <p>Für die Subskalen DRS-E, TSE und FWB und das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ erfolgt analog zum NFBISI-18 Gesamtscore ein Vergleich der Behandlungsgruppen mittels MMRM-Analyse.</p> Betrachtung der Rücklaufquote <p>Die Rücklaufquote pro Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für die der NFBISI-18 Gesamtscore berechenbar ist, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten im Behandlungsarm und (ii) die Anzahl der Patienten im Behandlungsarm, bei denen der NFBISI-18 Gesamtscore zu dem Erhebungszeitpunkt berechenbar sein sollte (Patienten, die den Gesamtfragebogen NFBISI-18 zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite erhalten haben).</p>
<p>a: In der im SAP präspezifizierten Auswertung wurden ausschließlich die während des Behandlungszeitraums erhobenen Daten berücksichtigt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Erhebungszeitraum treffen zu können, wurden in der hier vorgelegten Auswertung auch die im Rahmen des Short-Term-Follow-up erhobenen Daten berücksichtigt.</p> <p>b: Die Sensitivitätsanalyse entspricht der im SAP präspezifizierten Auswertung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung in Anhang 4-H.</p> <p>c: Eine tabellarische Darstellung anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>DRS-E: Disease-Related Symptoms – Emotional; FAS: Full Analysis Set; FWB: Function and Well-Being; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; NFBISI-18: National</p>	

Studie	Operationalisierung
	Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; SAP: Statistischer Analyseplan; TSE: Treatment Side Effects.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NFBISI-18 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Bladder 100	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der NFBISI-18 basiert auf einer Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich relevanter Aspekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet, wobei ein Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen wird [48, 49]. Durch die Verwendung des aller randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, wenngleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs (fehlender Baseline-Wert und/oder keine Folgewerte) im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt jedoch in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 10%.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NFBISI-18 als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Beobachtungsdauer für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab N=350	BSC N=350
Beobachtungsdauer für NFBISI-18^a (Monate)		
n (fehlende Angabe)	350 (0)	350 (0)
Mittel (Std)	8,8 (7,5)	5,3 (5,7)
Median	6,3	3,2
Min; Max	0,0; 36,0	0,0; 34,9
<p>a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des Gesamtfragebogens NFBISI-18. Ist die Dauer nicht berechenbar, wird ein Wert von einem Tag herangezogen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; Std: Standardabweichung.</p>		

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^c
	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
NFBISI-18					
NFBISI-18 Gesamtscore	328	53,3 (9,59) -4,68 [-5,97; -3,38]	319	52,7 (9,31) -5,45 [-6,96; -3,95]	0,78 [-1,20; 2,76]; 0,4393 0,06 [-0,09; 0,22]; 0,4387
<p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; Mittel: Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; Std: Standardabweichung.</p>					

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

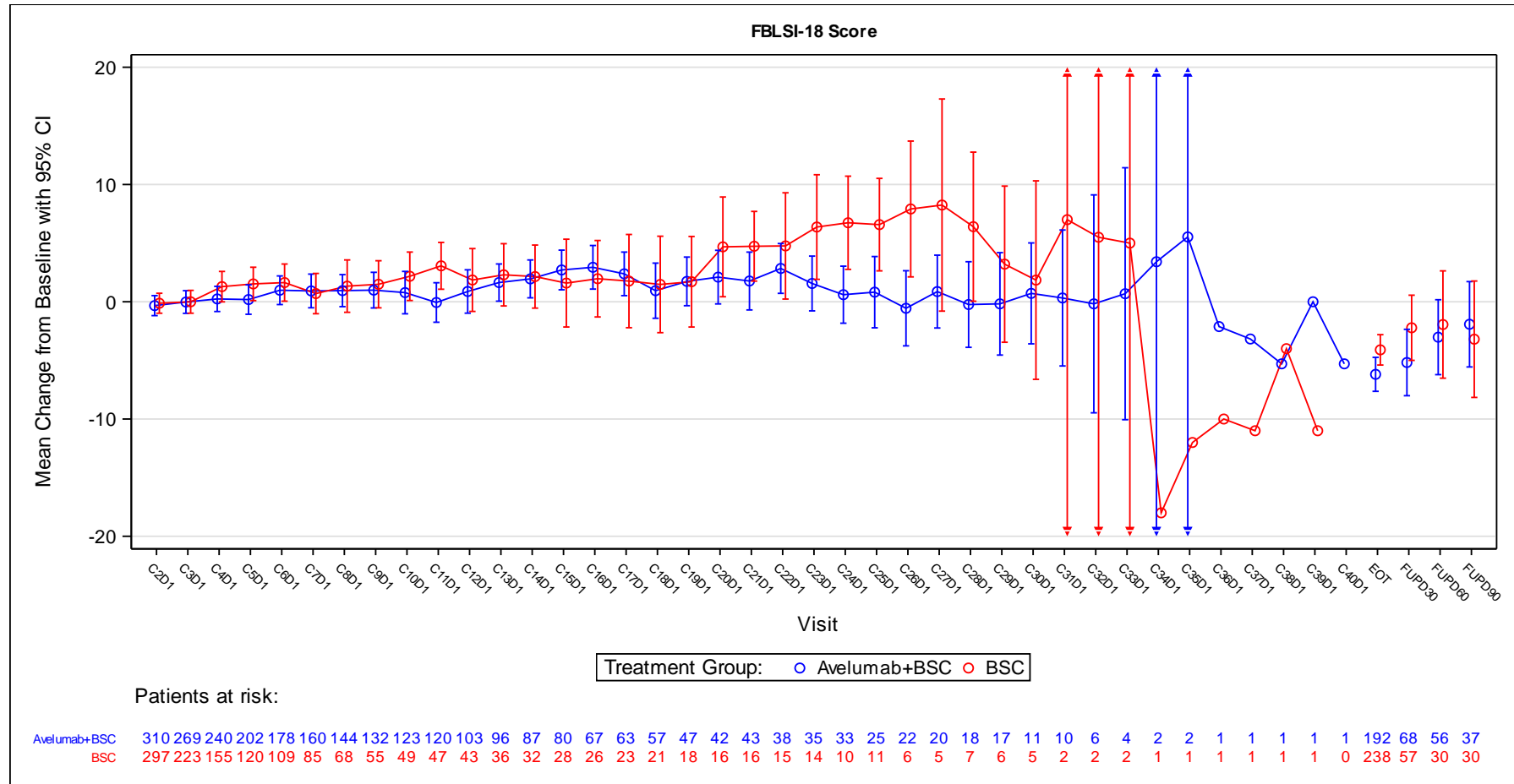


Abbildung 6: Deskriptive Verlaufsdarstellung (Änderung gegenüber Studienbeginn) für NFBISI-18 (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)

Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

BSC: Best Supportive Care; C: Zyklus; CI: Konfidenzintervall; D: Tag; EOT: Behandlungsende; FUP: Short-Term-Follow-up; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse weiterer Subskalen/Items)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^c
	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Weitere Subskalen/Items					
DRS-E	323	5,6 (1,96) 0,06 [-0,10; 0,23]	318	5,3 (2,04) -0,04 [-0,23; 0,14]	0,11 [-0,14; 0,36]; 0,3919 0,07 [-0,09; 0,22]; 0,3911
TSE	328	15,9 (3,06) -0,79 [-1,13; -0,46]	319	15,8 (2,94) -0,90 [-1,30; -0,50]	0,11 [-0,42; 0,63]; 0,6881 0,03 [-0,12; 0,19]; 0,6876
FWB	329	4,6 (2,20) -0,35 [-0,54; -0,16]	317	4,5 (2,25) -0,30 [-0,52; -0,07]	-0,05 [-0,35; 0,24]; 0,7179 -0,03 [-0,18; 0,13]; 0,7173
Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“	311	0,7 (0,93) 0,06 [-0,03; 0,15]	310	0,8 (1,08) -0,18 [-0,28; -0,07]	0,24 [0,10; 0,38]; 0,0009 0,27 [0,11; 0,43]; 0,0009
<p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DRS-E: Disease-Related Symptoms – Emotional; FAS: Full Analysis Set; FWB: Function and Well-Being; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; Mittel: Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; Std: Standardabweichung; TSE: Treatment Side Effects.</p>					

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Betrachtung der Rücklaufquote)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
Rücklaufquote					
NFBISI-18	Baseline	332/350 (94,9)	332/342 (97,1)	329/350 (94,0)	329/343 (95,9)
	Zyklus 2	317/350 (90,6)	317/334 (94,9)	307/350 (87,7)	307/325 (94,5)
	Zyklus 3	278/350 (79,4)	278/306 (90,8)	228/350 (65,1)	228/254 (89,8)
	Zyklus 4	250/350 (71,4)	250/266 (94,0)	159/350 (45,4)	159/169 (94,1)
	Zyklus 5	211/350 (60,3)	211/227 (93,0)	122/350 (34,9)	122/136 (89,7)
	Zyklus 6	185/350 (52,9)	185/200 (92,5)	111/350 (31,7)	111/118 (94,1)
	Zyklus 7	165/350 (47,1)	165/176 (93,8)	88/350 (25,1)	88/91 (96,7)
	Zyklus 8	148/350 (42,3)	148/159 (93,1)	69/350 (19,7)	69/75 (92,0)
	Zyklus 9	137/350 (39,1)	137/148 (92,6)	57/350 (16,3)	57/62 (91,9)
	Zyklus 10	126/350 (36,0)	126/132 (95,5)	49/350 (14,0)	49/52 (94,2)
	Zyklus 11	124/350 (35,4)	124/127 (97,6)	47/350 (13,4)	47/47 (100)
	Zyklus 12	107/350 (30,6)	107/114 (93,9)	43/350 (12,3)	43/44 (97,7)
	Zyklus 13	99/350 (28,3)	99/104 (95,2)	36/350 (10,3)	36/36 (100)
	Zyklus 14	91/350 (26,0)	91/95 (95,8)	32/350 (9,1)	32/34 (94,1)
	Zyklus 15	83/350 (23,7)	83/87 (95,4)	28/350 (8,0)	28/30 (93,3)
	Zyklus 16	71/350 (20,3)	71/78 (91,0)	26/350 (7,4)	26/27 (96,3)

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
	Zyklus 17	67/350 (19,1)	67/68 (98,5)	23/350 (6,6)	23/24 (95,8)
	Zyklus 18	60/350 (17,1)	60/62 (96,8)	21/350 (6,0)	21/21 (100)
	Zyklus 19	50/350 (14,3)	50/54 (92,6)	18/350 (5,1)	18/19 (94,7)
	Zyklus 20	45/350 (12,9)	45/49 (91,8)	16/350 (4,6)	16/17 (94,1)
	Zyklus 21	46/350 (13,1)	46/47 (97,9)	16/350 (4,6)	16/17 (94,1)
	Zyklus 22	41/350 (11,7)	41/45 (91,1)	15/350 (4,3)	15/15 (100)
	Zyklus 23	37/350 (10,6)	37/41 (90,2)	14/350 (4,0)	14/14 (100)
	Zyklus 24	36/350 (10,3)	36/36 (100)	10/350 (2,9)	10/12 (83,3)
	Zyklus 25	28/350 (8,0)	28/30 (93,3)	11/350 (3,1)	11/11 (100)
	Zyklus 26	24/350 (6,9)	24/25 (96,0)	6/350 (1,7)	6/7 (85,7)
	Zyklus 27	21/350 (6,0)	21/22 (95,5)	5/350 (1,4)	5/7 (71,4)
	Zyklus 28	19/350 (5,4)	19/19 (100)	7/350 (2,0)	7/7 (100)
	Zyklus 29	18/350 (5,1)	18/18 (100)	6/350 (1,7)	6/6 (100)
	Zyklus 30	12/350 (3,4)	12/13 (92,3)	5/350 (1,4)	5/5 (100)
	Zyklus 31	11/350 (3,1)	11/12 (91,7)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 32	6/350 (1,7)	6/8 (75,0)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 33	4/350 (1,1)	4/4 (100)	2/350 (0,6)	2/2 (100)
	Zyklus 34	2/350 (0,6)	2/2 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Zyklus	Avelumab		BSC	
		Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)	Rücklauf/Randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten pro Zyklus (%)
	Zyklus 35	2/350 (0,6)	2/2 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 36	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 37	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 38	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 39	1/350 (0,3)	1/1 (100)	1/350 (0,3)	1/1 (100)
	Zyklus 40	1/350 (0,3)	1/1 (100)	0/350 (0)	0/0 (0)
	EOT	200/350 (57,1)	200/251 (79,7)	248/350 (70,9)	248/309 (80,3)
	FU Tag 30	70/350 (20,0)	70/109 (64,2)	60/350 (17,1)	60/100 (60,0)
	FU Tag 60	59/350 (16,9)	59/84 (70,2)	31/350 (8,9)	31/58 (53,4)
	FU Tag 90	38/350 (10,9)	38/58 (65,5)	32/350 (9,1)	32/51 (62,7)

BSC: Best Supportive Care; EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; FU: Follow-up; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18.

Für den Endpunkt FBISI-18 beträgt die mediane Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt 6 Monate im Interventionsarm und 3 Monate im Kontrollarm.

Der MMRM-Analyse entsprechend zeigt sich für den NFBISI-18 Gesamtscore während des Erhebungszeitraums im adjustierten Mittelwert jeweils in beiden Studienarmen eine leichte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, die unter BSC tendenziell stärker ausgeprägt ist (Interventionsarm vs. Kontrollarm: 4,68 Punkte vs. 5,45 Punkte). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,06 [-0,09; 0,22]; $p=0,4387$).

Bei den ergänzend betrachteten Subskalen DRS-E, TSE und FWB zeigt sich der MMRM-Analyse entsprechend jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten des Interventionsarms. Eine klinische Irrelevanz des gezeigten Behandlungsunterschieds kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Rücklaufquote des NFBISI-18 bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen nahezu immer über 90%. Auch zu und nach Behandlungsende konnte pro Erhebungszeitpunkt in beiden Studienarmen je ein Rücklauf von über 50% erreicht werden.

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

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

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Aufgrund der Selbsteinschätzung durch die Patienten, die dem NFBISI-18 zugrunde liegt, ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse weitgehend relevante und hinreichend belastbare Erkenntnisse zur erwartenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten im Versorgungsalltag liefern.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Bladder 100	<p>UE werden bei jeder Visite (d. h. an Tag 1 und Tag 15 jedes vierwöchigen Zyklus) dokumentiert. Die Abfragen am 15. Tag jedes Zyklus können bei Patienten im Kontrollarm auch durch Fernabfrage (z. B. Telefonat) durchgeführt werden, sofern eine Visite nicht aus klinischen Gründen angezeigt ist.</p> <p>Die Auswertungen der UE umfassen ausschließlich Ereignisse, die während oder in einem begrenzten Zeitraum nach der Behandlungsphase erstmals auftraten oder sich verschlechterten (Treatment-emergent Adverse Events). Dementsprechend werden Ereignisse ab dem Tag der ersten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. ab Tag 1 des ersten Zyklus (bei Patienten des Kontrollarms) bis 90 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten des Kontrollarms) berücksichtigt. Die Erhebung nicht schwerwiegender Ereignisse endete mit dem Beginn einer Folgetherapie. Die Kodierung der unterschiedlichen Symptome bzw. Diagnosen erfolgte anhand von MedDRA Version 22.1, die Klassifizierung der Schwere der beobachteten Ereignisse erfolgt unter Verwendung der NCI-CTCAE Version 4.03.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse werden immunvermittelte UE und infusionsbedingte Reaktionen betrachtet (siehe Definition in Anhang 4-G).</p> <p>Die Auswertung erfolgt entsprechend der folgenden Unterteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Schwerwiegende UE ○ Zum Therapieabbruch führende UE • Analyse der UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunvermittelte UE <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche immunvermittelte UE ▪ Schwere immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ Schwerwiegende immunvermittelte UE ○ Infusionsbedingte Reaktionen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche infusionsbedingte Reaktionen ▪ Schwere infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen • Analyse der krankheitsbezogenen UE^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche krankheitsbezogene UE (Zusammenfassung entsprechender PT) <p>Die Analyse der verschiedenen UE erfolgt unter Verwendung des Safety Analysis Sets. Jedes UE wird dabei im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse, basierend auf der Zeit bis das entsprechende UE beim Patienten erstmals auftritt, untersucht. Patienten, bei denen bis 90 Tage nach der letzten Dosis (Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (Patienten des Kontrollarms) kein Ereignis aufgetreten ist, werden ab dem jeweiligen Zeitpunkt zensiert. Bei der Analyse nicht schwerwiegender UE werden zudem Patienten, bei denen vor dem Beginn einer Folgetherapie innerhalb des Zeitraums bis 90 Tage nach der letzten Dosis (Patienten des Interventionsarms) bzw. nach der letzten Visite (Patienten des Kontrollarms) kein solches Ereignis aufgetreten ist, ab dem Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie zensiert.</p> <p style="text-align: center;">Zeit bis zum ersten UE in Monaten = [(Startdatum des ersten relevanten Ereignisses) – (Datum der Randomisierung + 1)] / 30,4375</p> <p>Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI mittels Cox-Regression berechnet und unter Verwendung eines Log-Rank-Tests geprüft. In Fällen, in denen das HR allein nicht sinnvoll</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>interpretiert werden kann, werden zur Beurteilung des Behandlungseffekts die Inzidenzen in den einzelnen Studienarmen ergänzend herangezogen. In Fällen, in denen das HR nicht berechnet werden kann, wird der Behandlungseffekt anhand der Inzidenzen beurteilt und als RR inkl. des mittels Wald-Approximation geschätztem 95%-KI und p-Wert ergänzend dargestellt. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Analysen inkl. der medianen Zeit bis zum Ereignis dargestellt^b.</p> <p><u>Supportive Analysen^c</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Gesamtraten unter Ausschluss krankheitsbezogener UE^a <p>Die Analyse erfolgt analog zur zuvor beschriebenen Analyse der Zeit bis zum ersten entsprechenden UE. Dabei werden folgende UE als Gesamtrate betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Schwerwiegende UE • Analyse der nicht schweren UE und nicht schweren UE von besonderem Interesse <p>Die Analyse erfolgt analog zur zuvor beschriebenen Analyse der Zeit bis zum ersten entsprechenden UE. Dabei werden folgende UE als Gesamtrate bzw. UE von besonderem Interesse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht schwere UE (NCI-CTCAE-Grad < 3) ○ Nicht schwere immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad < 3) ○ Nicht schwere infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad < 3) • Analyse der häufigen UE unterteilt nach SOC/PT <p>Die Analyse erfolgt analog zur zuvor beschriebenen Analyse der Zeit bis zum ersten entsprechenden UE. Dabei werden folgende UE auf SOC/PT-Ebene betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SOC/PT für häufige UE, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ SOC/PT für häufige schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ SOC/PT für häufige schwerwiegende UE, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Detailbetrachtung zum Therapieabbruch führender UE^d <p>Zum Therapieabbruch führende UE werden im Rahmen einer Häufigkeitstabelle auf SOC/PT-Ebene deskriptiv dargestellt.</p> • Auswertung des 90 Tage Safety-Updates <p>Die Auswertung erfolgt entsprechend der oben aufgeführten Unterteilung und analog zur zuvor beschriebenen Analyse der Zeit bis zum ersten entsprechenden UE.</p>
<p>a: Potenziell krankheitsbezogene UE wurden anhand einer Liste bestimmter PT definiert, die post hoc auf Basis medizinischer Expertise erstellt wurde.</p> <p>b: Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung aller Kaplan-Meier-Kurven ausschließlich in Anhang 4-H.</p> <p>c: Die Darstellung der supportiven Analysen erfolgt in Anhang 4-H und Anhang 4-I.</p> <p>d: Die Darstellung erfolgt anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Bladder 100	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Weder die Patienten noch die Prüfarzte oder sonstiges an der Erfassung der unerwünschten Ereignisse beteiligtes Studienpersonal unterliegen einer Verblindung. Dennoch wird aufgrund der objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie der Klassifizierung nach NCI-CTCAE Anwendung finden, nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen. Die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse basiert auf dem Safety Analysis Set, das alle Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation umfasst und sich nur geringfügig vom Full Analysis Set unterscheidet, das alle Patienten entsprechend der Randomisierung betrachtet (siehe dazu Beschreibung der eingeschlossenen Patienten in Abschnitt 4.3.1.2.1). Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Da zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nur unter einer Therapie mit Avelumab auftreten können, sind die Ergebnisse dieser Endpunkte nicht sinnvoll zu interpretieren und deren Aussagekraft ist dementsprechend eingeschränkt. Von einer potenziellen Verzerrung, die durch die Nichtberücksichtigung post hoc ausgewählter krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse bedingt wird, ist lediglich die entsprechende supportive Analyse betroffen.

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

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

Tabelle 4-48: Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab N=344	BSC N=345
Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse^a (Monate)		
n (fehlende Angabe)	344 (0)	345 (0)
Mittel (Std)	10,5 (7,1)	7,6 (5,3)
Median	7,9	5,7
Min; Max	0,6; 36,4	0,1; 35,8
a: Dauer von der ersten Dosis bis 90 Tage nach der letzten Dosis (bei Patienten im Interventionsarm) bzw. nach der letzten Visite (bei Patienten im Kontrollarm) oder bis zum Datum des Todes oder des letzten Kontakts (sofern dieser auf einen früheren Zeitpunkt fällt).		
BSC: Best Supportive Care; Max: Maximum; Min: Minimum; Mittel: Mittelwert; Std: Standardabweichung.		

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Gesamtraten)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtraten					
Jegliche UE	338/344 (98,3)	0,5 [0,4; 0,5]	275/345 (79,7)	1,3 [1,0; 1,7]	2,33 [1,97; 2,75]; <0,0001
Schwere UE	186/344 (54,1)	8,0 [6,1; 12,2]	128/345 (37,1)	15,6 [10,8; NE]	1,50 [1,19; 1,88]; 0,0004
Schwerwiegende UE	126/344 (36,6)	28,3 [18,3; NE]	117/345 (33,9)	15,2 [10,8; NE]	0,95 [0,73; 1,22]; 0,6663
Zum Therapieabbruch führende UE ^a	47/344 (13,7)	NE [NE; NE]	0/345 (0)	NE [NE; NE]	NB RR: 95,28 [5,90; 1539,38]
a: Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass im Kontrollarm, aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC, keine Therapieabbrüche möglich sind. BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Jegliche immunvermittelte UE	101/344 (29,4)	NE [26,7; NE]	5/345 (1,4)	NE [NE; NE]	21,17 [8,62; 52,01]; <0,0001
Schwere immunvermittelte UE	24/344 (7,0)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	21,38 [2,89; 158,38]; <0,0001
Schwerwiegende immunvermittelte UE	16/344 (4,7)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	13,57 [1,79; 102,72]; 0,0010
Infusionsbedingte Reaktionen^a					
Jegliche infusionsbedingte Reaktionen	74/344 (21,5)	NE [NE; NE]	0/345 (0)	NE [NE; NE]	NB RR: 149,43 [9,30; 2401,70]
Schwere infusionsbedingte Reaktionen	3/344 (0,9)	NE [NE; NE]	0/345 (0)	NE [NE; NE]	NB RR: 7,02 [0,36; 135,40]
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen	4/344 (1,2)	NE [NE; NE]	0/345 (0)	NE [NE; NE]	NB RR: 9,03 [0,49; 167,01]
a: Da im Rahmen einer Behandlung mit BSC in der Regel keine Infusionen verabreicht werden, sind im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen zu erwarten. BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse^a					
Jegliche krankheitsbezogene UE	40/344 (11,6)	NE [NE; NE]	62/345 (18,0)	NE [26,0; NE]	0,55 [0,37; 0,81]; 0,0026
<p>a: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebschmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse von Grad 5 waren.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>					

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse beträgt die mediane Beobachtungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt 8 Monate im Interventionsarm und 6 Monate im Kontrollarm.

Gesamtraten

Jegliche unerwünschte Ereignisse traten bei 98% der Patienten im Interventionsarm und bei 80% der Patienten im Kontrollarm auf. Sowohl für jegliche unerwünschte Ereignisse als auch für schwere unerwünschte Ereignisse liegt hinsichtlich der Zeit bis zum ersten entsprechenden Ereignis ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten des Interventionsarms vor, wohingegen die Analyse der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt. Aufgrund der ausschließlichen, dauerhaften Behandlung mit BSC sind im Kontrollarm keine Therapieabbrüche möglich, so dass für zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse erwartungsgemäß ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Inzidenz (Interventionsarm vs. Kontrollarm: 14% vs. 0%) besteht.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten erwartungsgemäß fast ausschließlich im Interventionsarm auf. Demzufolge zeigt die Ereigniszeitanalyse jeglicher immunvermittelter unerwünschter Ereignisse sowie schwerer und schwerwiegender immunvermittelter Ereignisse jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten des Interventionsarms, wobei die Inzidenzen für schwere oder schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse unter 10% bzw. unter 5% lagen. Da im Rahmen einer Behandlung mit BSC in der Regel keine Infusionen verabreicht werden, sind im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen zu erwarten. In der Folge besteht ein Unterschied in den Inzidenzen für jegliche (22% vs. 0%), schwere (<1% vs. 0%) und schwerwiegende (1% vs. 0%) infusionsbedingte Reaktionen.

Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Die Analyse der Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,55 [0,37; 0,81]; p=0,0026).

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

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

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Die Überwachung der Patienten auf unerwünschte Ereignisse stellt im klinischen Alltag in Deutschland einen wichtigen Aspekt der

ärztlichen Betreuung und Therapiesteuerung dar. Aufgrund der standardisierten und objektiven Erfassung der unerwünschten Ereignisse ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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

Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

JAVELIN Bladder 100	Durchgeführte Subgruppenanalysen											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionstherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
Gesamtüberleben												
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben												
PFS (BICR-Bewertung)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DRS-P												
DRS-P	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NFBISI-18												
NFBISI-18 Gesamtscore	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse												
Gesamtraten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE von besonderem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

JAVELIN Bladder 100	Durchgeführte Subgruppenanalysen											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionschemotherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
Krankheitsbezogene UE ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>● A priori geplante Subgruppenanalyse / ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>a: Potenziell krankheitsbezogene UE wurden anhand einer Liste bestimmter PT definiert, die post hoc auf Basis medizinischer Expertise erstellt wurde.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-53 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.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Interaktions- bzw. Heterogenitätstest)

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionstherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
Gesamtüberleben												
OS	0,2890	0,2300	0,7339	0,4847	0,9939	0,0709	0,2164	0,9687	0,5509	0,9717	0,2481	0,2077
Progressionsfreies Überleben												
PFS (BICR-Bewertung)	0,0038	0,6344	0,7285	0,1190	0,9521	0,0701	0,4938	0,8078	0,8925	0,0772	0,0933	0,6153
EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS	0,0439	0,0518	0,5579	0,6247	0,1606	0,0375	0,7417	0,7551	0,0266	0,6854	0,1859	0,0859
DRS-P												
DRS-P	0,0814	0,1020	0,9504	NB	0,7443	0,2274	0,8295	NB	0,4784	0,1472	0,5136	0,5490
NFBISI-18												
NFBISI-18 Gesamtscore	0,0586	0,1257	0,9219	NB	0,3422	0,0704	0,9493	0,7912	0,1232	0,1030	0,6181	0,1791

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionschemotherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
Unerwünschte Ereignisse												
Gesamtraten												
Jegliche UE	0,5246	0,7580	0,4096	0,6784	0,1193	0,1728	0,5738	0,8057	0,4732	0,7051	0,0129	0,6833
Schwere UE	0,1088	0,0923	0,4316	0,4790	0,7887	0,8512	0,4413	0,1843	0,3779	0,9752	0,8455	0,6650
Schwerwiegende UE	0,7083	0,1144	0,4515	0,7745	0,7462	0,6719	0,4291	0,2158	0,9687	0,3427	0,4795	0,8566
Zum Therapieabbruch führende UE	0,9999	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9998	1,0000	0,9999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse												
Jegliche immunvermittelte UE	0,7593	0,7826	0,5921	0,9026	0,3005	0,1969	0,5285	0,6355	0,4517	0,1857	0,9825	0,9841
Schwere immunvermittelte UE	0,9912	0,9896	0,9999	1,0000	0,9901	0,9877	0,9999	0,9999	0,9897	0,9883	0,9915	0,9882
Schwerwiegende immunvermittelte UE	0,9923	0,9903	1,0000	ND ^a	0,9916	0,9894	ND ^a	0,9999	0,9912	0,9906	0,9929	0,9900
Jegliche infusionsbedingte Reaktionen	0,9998	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	1,0000	0,9998	0,9999	1,0000	0,9997

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionstherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
Schwere infusionsbedingte Reaktionen	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a
Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse ^b												
Jegliche krankheitsbezogene UE	0,3015	0,0330	0,0110	0,0589	0,3876	0,5989	0,1771	0,8356	0,4860	0,6757	0,0602	0,9395
<p>Statistisch signifikante Interaktionsterme (p<0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</p> <p>a: p-Wert wird nicht dargestellt, da weniger als zehn Ereignisse in den Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>b: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebs Schmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; NB: Nicht berechenbar; ND: Nicht dargestellt; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>												

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.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden 75 Endpunkte (unter Einbeziehung der SOC und PT mit statistisch signifikantem Hazard Ratio in der Hauptanalyse) auf Effektmodifikationen hinsichtlich aller in Abschnitt 4.2.5.5 benannten Subgruppenvariablen untersucht. Von den hieraus resultierenden 900 Interaktions- bzw. Heterogenitätstests konnten drei aufgrund von Konvergenzproblemen innerhalb einer Subgruppe nicht berechnet werden. Insgesamt waren 31 der übrigen 897 Tests statistisch signifikant.

In der Gesamtschau über alle Endpunkte und Subgruppen hinweg lässt sich kein systematisches Muster erkennen, das einen Rückschluss auf relevante Einflussfaktoren erlauben würde. Den beobachteten Interaktionen ist demzufolge bei der Bewertung des Zusatznutzens keine weitere Bedeutung beizumessen. Zudem geht mit Subgruppenanalysen eine erhöhte Unsicherheit aufgrund des multiplen Testens ohne Korrektur des alpha-Fehlers einher. Ungeachtet dessen führen unter Unabhängigkeit, gemäß der Definition des p-Werts, im Mittel 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Ergebnis; folglich sind mindestens 45 zufällige Effektmodifikationen zu erwarten. Da die tatsächliche Anzahl der statistisch signifikanten Tests (31) unter der Anzahl der zufällig zu erwartenden positiven Ergebnisse (45) liegt, kann nicht von relevanten Effektmodifikationen ausgegangen werden.

Auf die signifikanten Effektmodifikationen wird nachfolgend je Endpunkt eingegangen; tabellarische Darstellungen finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.3. Die Ergebnisse der Interaktionstests sowie Subgruppenergebnisse für signifikante Effektmodifikationen für häufige unerwünschte Ereignisse unterteilt nach SOC/PT sind in tabellarischer Form in Anhang 4-H zu finden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt auch

die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen mit signifikanter Effektmodifikation ausschließlich in Anhang 4-H.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Faktor Alter ($p=0,0038$). Die Effekte in den beiden Subgruppen sind gleichgerichtet, wobei sich in der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Interventionsarms zeigt, während der Unterschied in der Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahre keine statistische Signifikanz erreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch die Faktoren Alter ($p=0,0439$), Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie ($p=0,0375$) und ECOG-PS zu Baseline ($p=0,0266$).

In der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten des Interventionsarms vor, in der Subgruppe der Patienten im Alter < 65 Jahre erreicht der Unterschied keine statistische Signifikanz. Auch in der Subgruppe der Patienten mit nicht-viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms, während in der Subgruppe der Patienten mit viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt. Ebenso zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 zu Baseline ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Interventionsarms. In der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von ≥ 1 zu Baseline zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den gezeigten statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden kann jeweils eine klinische Irrelevanz nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

DRS-P

Für den Endpunkt DRS-P zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

NFBISI-18

Für den Endpunkt NFBISI-18 zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich auf Ebene der Gesamtraten eine statistisch signifikante Effektmodifikation bei jeglichen unerwünschten Ereignissen durch den Faktor Leberläsionen zu Baseline ($p=0,0129$). Weitere Effektmodifikationen zeigen sich bei

jeglichen krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignissen durch den Faktor Geschlecht ($p=0,0330$) sowie durch den Faktor Abstammung ($p=0,0110$).

Bei jeglichen unerwünschten Ereignissen sind die Effekte in den beiden Subgruppen der Patienten mit und ohne Leberläsionen zu Baseline gleichgerichtet und zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten des Interventionsarms. Bei jeglichen krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignissen zeigt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten des Interventionsarms, wohingegen in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Ebenso zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Interventionsarms in der Subgruppe der weißen Patienten. In den Subgruppen der asiatischen Patienten sowie Patienten anderer Abstammung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3).

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

4.3.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Progressionsfreies Überleben					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0038)					
<65 Jahre	94/129 (72,9)	2,1 [1,9; 3,7]	74/107 (69,2)	1,9 [1,9; 3,6]	0,92 [0,67; 1,26]; 0,5909
≥65 Jahre	131/221 (59,3)	5,6 [3,7; 7,4]	186/243 (76,5)	2,0 [1,9; 2,9]	0,50 [0,39; 0,62]; <0,0001
BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.					

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

4.3.1.3.2.2 EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^b
	N	Δ LS-Mean [95%-KI] ^a	N	Δ LS-Mean [95%-KI] ^a	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D VAS					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0439)					
<65 Jahre	125	-7,30 [-10,73; -3,87]	96	-5,34 [-9,80; -0,88]	-1,96 [-7,58; 3,67]; 0,4910 -0,10 [-0,36; 0,17]; 0,4832
≥65 Jahre	206	-3,72 [-6,34; -1,10]	220	-8,74 [-11,67; -5,80]	5,01 [1,08; 8,95]; 0,0128 0,24 [0,05; 0,43]; 0,0128
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0375)					
Viszeral	179	-10,68 [-14,06; -7,30]	170	-9,71 [-13,73; -5,70]	-0,97 [-6,20; 4,27]; 0,7157 -0,04 [-0,25; 0,17]; 0,7151
Nicht-viszeral	152	-0,08 [-2,66; 2,49]	146	-6,03 [-9,04; -3,02]	5,94 [1,98; 9,91]; 0,0035 0,34 [0,11; 0,57]; 0,0033
ECOG-PS zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0266)					
0	202	-3,97 [-6,56; -1,39]	192	-9,29 [-12,45; -6,13]	5,31 [1,23; 9,40]; 0,0111 0,26 [0,06; 0,46]; 0,0102
≥1	129	-8,16 [-11,89; -4,42]	124	-5,73 [-9,88; -1,59]	-2,42 [-7,98; 3,14]; 0,3906 -0,11 [-0,35; 0,14]; 0,3915

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

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^b
	N	Δ LS-Mean [95%-KI] ^a	N	Δ LS-Mean [95%-KI] ^a	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<p>a: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während der Behandlungsphase. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während der Behandlungsphase.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; VAS: Visual Analogue Scale.</p>					

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

4.3.1.3.2.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Jegliche unerwünschte Ereignisse					
Leberläsionen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0129)					
Ja	42/43 (97,7)	0,3 [0,1; 0,5]	29/42 (69,0)	2,1 [1,0; 4,5]	4,39 [2,62; 7,35]; <0,0001
Nein	296/301 (98,3)	0,5 [0,4; 0,6]	246/303 (81,2)	1,2 [1,0; 1,7]	2,16 [1,81; 2,58]; <0,0001
Jegliche krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse^a					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0330)					
Männlich	28/260 (10,8)	NE [NE; NE]	55/271 (20,3)	NE [26,0; NE]	0,43 [0,27; 0,68]; 0,0002
Weiblich	12/84 (14,3)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5)	NE [NE; NE]	1,45 [0,57; 3,69]; 0,4317
Abstammung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0110)					
Weiß	26/229 (11,4)	NE [NE; NE]	55/233 (23,6)	NE [19,6; NE]	0,41 [0,25; 0,65]; 0,0001
Asiatisch	13/74 (17,6)	NE [NE; NE]	5/81 (6,2)	NE [NE; NE]	2,45 [0,86; 6,95]; 0,0827
Andere	1/41 (2,4)	NE [NE; NE]	2/31 (6,5)	NE [NE; NE]	0,37 [0,03; 4,09]; 0,3980

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<p>a: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebs Schmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>					

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Tabelle 4-57: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
JAVELIN Bladder 100	[40-43]	[39]	[38, 44]

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 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 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 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 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Mit der Studie JAVELIN Bladder 100 liegt der Nutzenbewertung von Avelumab für die Erstlinien-Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Urothelkarzinom eine randomisierte, kontrollierte, offene, multinationale und multizentrische Phase-III-Studie zugrunde. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die Studie dem Evidenzlevel Ib.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn zeigen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (vgl. Tabelle 4-13).

Für die Studie JAVELIN Bladder 100 liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie JAVELIN Bladder 100 als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sowie die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden anhand eindeutiger, objektiver bzw. standardisierter Kriterien erfasst und weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Für patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik und zur Lebensqualität ist das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig einzustufen; dies vor dem Hintergrund, dass von einem geringen Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

Insgesamt erlaubt die Studie JAVELIN Bladder 100 aufgrund ihrer hohen Aussagekraft die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die im vorliegenden Dossier untersuchte Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms ist eine schnell fortschreitende und in ihrem Verlauf tödliche Erkrankung. Durch den Einsatz einer Chemotherapie in der Erstlinie kann die Zahl der immunsuppressiven Zellen dezimiert und eine Stabilisierung der Erkrankung erzielt werden. Um das Gesamtüberleben zu verlängern sowie spürbare Symptome und Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten im Anwendungsgebiet hinauszuzögern, besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf. Nach vorangegangener Chemotherapie kann durch eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor wie Avelumab eine verstärkte Antitumoraktivität hervorgerufen und zugleich mögliche Kreuzresistenzen sowie kumulative Toxizitäten verhindert werden [39]. Mit Avelumab steht erstmals ungeachtet des PD-L1-Status eine effektive immunonkologische Therapieoption beim Urothelkarzinom für die Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Verfügung, die ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben in einem bislang unerreichten Ausmaß zeigen konnte. Mit den patientenrelevanten Vorteilen gegenüber der vom G-BA benannten zVT hinsichtlich der Wirksamkeit bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität und einem gut charakterisierten und handhabbaren Nebenwirkungsprofil stellt Avelumab für die Patienten im Anwendungsgebiet einen erheblichen Therapiefortschritt dar; Avelumab kann den hohen therapeutischen Bedarf für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom decken.

Zu den Urothelkarzinomen zählen maligne Erkrankungen des harnableitenden Systems, die ihren Ursprung in der die Harnwege auskleidenden Schleimhaut, dem Urothel, haben; dies sind Tumore in der Harnblase, dem Nierenbecken, dem Harnleiter sowie der Harnröhre. Die Harnblase macht den größten Teil des gesamten Urothels aus. Bösartige Neubildungen in der Harnblase treten bei Frauen in 80% und bei Männern in 87% aller Urothelkarzinome auf, weshalb der Begriff Urothelkarzinom oftmals gleichbedeutend mit dem Harnblasenkarzinom verwendet wird. Von den jährlich etwa 30.000 Neuerkrankungen in Deutschland weisen Männer mit 75% eine deutlich höhere Inzidenz für das Harnblasenkarzinom auf. Das Harnblasenkarzinom ist bei Männern die vierthäufigste Tumorerkrankung. Im Vergleich dazu steht das Harnblasenkarzinom bei Frauen an 14. Stelle der neu auftretenden Tumorerkrankungen [50]. Auch Patienten, die in einem frühen Tumorstadium (nicht-invasive papilläre und in situ-Tumore) diagnostiziert werden, haben ein erhöhtes Risiko für einen Progress und Rezidive. Bereits in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung erleiden 23,5%

der Patienten im Stadium I eine Progression [51]. Vor allem Patienten mit in situ-Tumoren haben eine schlechte Prognose und weisen eine Ein- bzw. Fünf-Jahres-Progressionswahrscheinlichkeit von 29 bzw. 74% auf [52]. Oftmals werden die Karzinome erst in einem späten Stadium diagnostiziert. Bei ca. 24% der Männer und sogar ca. 30% der Frauen erfolgt die Diagnosestellung erst im fortgeschrittenen Stadium IV, in dem bereits Fernmetastasen vorliegen und das Fünf-Jahres-Überleben mit 17% bzw. 12% stark reduziert ist [47]. Bei Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt eine potenziell kurative Resektion nicht mehr in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt [50].

Die Therapiemöglichkeiten beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom sind sehr limitiert. Während ohne Behandlung die mediane Überlebenszeit nur 3-6 Monate beträgt, kann der Einsatz einer Chemotherapie die Überlebenszeit auf 12-16 Monate verlängern [53-57]. Platinbasierte Chemotherapien gelten dabei seit mehr als 30 Jahren als Standardtherapie beim Urothelkarzinom. Das mediane Gesamtüberleben beträgt mit Cisplatin-haltigen Kombinationschemotherapien etwa 14 Monate [57, 58]. Obwohl die objektive Ansprechrate unter einer Erstlinienchemotherapie mit 50-60% relativ hoch ist, ist die Ansprechdauer mit 4-13 Monaten häufig nur sehr kurz [59-63] und bei einem Progress ist die Prognose für den weiteren Verlauf schlecht [57, 58, 64]. Gemäß Leitlinien ist von einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie bei Patienten mit WHO- oder ECOG-PS ≥ 2 oder Karnofsky-PS $\leq 70\%$, Kreatinin-Clearance ≤ 40 ml/min, peripherer Neuropathie (CTCAE-Grad ≥ 2), Hörverlust in der Audiometrie (CTCAE-Grad ≥ 2) und/oder Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse $>III$) abzusehen [50, 65]. Etwa 30-50% der Patienten sind damit für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet. Diese können, gemäß Leitlinien, mit der in Deutschland akzeptierten Off-Label-Therapieoption einer Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Gemcitabin behandelt werden [50, 65]. Alternativ stehen für Patienten mit PD-L1-positiven Urothelkarzinomen, die für eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommen, mit Atezolizumab oder Pembrolizumab Immuntherapeutika als Behandlungsoption zur Verfügung [50, 65].

Es besteht ein hoher Bedarf an effektiven Therapien, um das Gesamtüberleben zu verlängern und spürbare Symptome und Einschränkungen der Lebensqualität für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom hinauszuzögern. Bislang stand keine Evidenz für eine Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine Erstlinientherapie zur Verfügung. Vor der Zulassung von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie wurden die Patienten nach Erstlinienchemotherapie beobachtet, bis ein nach durchschnittlich 7-9 Monaten eintretender Progress die Initiierung einer Zweitlinientherapie erforderlich machte [65]. Etwa 45-75% der Patienten sind zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht mehr für eine zielgerichtete Zweitlinientherapie geeignet, da bspw. ihr schlechter Gesundheitszustand keine andere Therapie als BSC zulässt [13-19]. Insbesondere für diese Patienten ist das Hinauszögern des Krankheitsprogresses von großer Bedeutung. Darüber hinaus konnten bislang keine anderen Therapien als Erhaltungstherapie für die Behandlung des Urothelkarzinoms Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen, so dass keine weiteren zielgerichteten Behandlungsoptionen für diese Patienten existieren. Daher kamen bisher nur die Teilnahme an

klinischen Studien oder aber BSC als Behandlungsalternative infrage [50]. Mit Avelumab steht in Deutschland nun erstmals eine zugelassene, lebensverlängernde Therapie als Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Verfügung. Avelumab stellt zugleich die erste immunonkologische Therapie als Erstlinien-Erhaltungstherapie für die Behandlung des Urothelkarzinoms dar, durch die ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben für die Patienten unabhängig vom PD-L1-Status erreicht werden konnte. Für einen erheblichen Teil der Patienten bedeutet die Therapie mit Avelumab eine deutliche Verlängerung des Überlebens mit etwa gleichbleibender Lebensqualität bei einer ansonsten schnell fortschreitenden Erkrankung mit tödlichem Verlauf.

Avelumab ist bereits als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom sowie in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen und wird in der Indikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms als ein neuer Standard in der Erstlinientherapie empfohlen [1, 66]. Seit dem 21. Januar 2020 ist Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zugelassen.

Für die hier dargelegte Indikation wurde durch den G-BA die zVT BSC bestimmt [3]. Mit der Phase-III-Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 liegt für die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab eine RCT vor, die einen direkten Vergleich mit der zVT zulässt. Die dargelegten demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation zeigen, dass die Studie gut mit dem in Deutschland erwarteten Patientenkollektiv vergleichbar und somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen weitestgehend den bereits in den zugelassenen Anwendungsgebieten bekannten. Seit der Erstzulassung von Avelumab als Monotherapie im Jahr 2017 wurde auch durch die EMA im Rahmen der Periodic-Safety-Update-Reports das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Avelumab jährlich bestätigt [2].

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte unter Berücksichtigung relevanter Effektmodifikationen tabellarisch dargestellt und anschließend beschrieben.

Tabelle 4-69: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Bladder 100

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 21,4 vs. 14,3 HR: 0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median (Monate): 3,7 vs. 2,0 HR: 0,62 [0,52; 0,75]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Hedges' g: 0,12 [-0,04; 0,27]; 0,1416	
Symptomatik: DRS-P	Hedges' g: 0,08 [-0,08; 0,23]; 0,3283	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NFBISI-18	Hedges' g: 0,06 [-0,09; 0,22]; 0,4387	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	Median (Monate): 0,5 vs. 1,3 HR: 2,33 [1,97; 2,75]; <0,0001	
Schwere UE	Median (Monate): 8,0 vs. 15,6 HR: 1,50 [1,19; 1,88]; 0,0004	
Schwerwiegende UE	Median (Monate): 28,3 vs. 15,2 HR: 0,95 [0,73; 1,22]; 0,6663	
Zum Therapieabbruch führende UE ^a	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 95,28 [5,90; 1539,38] Inzidenz: 13,7% vs. 0%	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Jegliche immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 21,17 [8,62; 52,01]; <0,0001 Inzidenz: 29,4% vs. 1,4%	
Schwere immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 21,38 [2,89; 158,38]; <0,0001 Inzidenz: 7,0% vs. 0,3%	
Schwerwiegende immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 13,57 [1,79; 102,72]; 0,0010 Inzidenz: 4,7% vs. 0,3%	
Jegliche infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 149,43 [9,30; 2401,70] Inzidenz: 21,5% vs. 0%	

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
Schwere infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 7,02 [0,36; 135,40] Inzidenz: 0,9% vs. 0%	
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 9,03 [0,49; 167,01] Inzidenz: 1,2% vs. 0%	
Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse ^c		
Jegliche krankheitsbezogene UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 0,55 [0,37; 0,81]; 0,0026	
<p>a: Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass im Kontrollarm, aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC, keine Therapieabbrüche möglich sind.</p> <p>b: Da im Rahmen einer Behandlung mit BSC in der Regel keine Infusionen verabreicht werden, sind im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen zu erwarten.</p> <p>c: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebschmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse von Grad 5 waren.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt aufgrund der unbestrittenen Patientenrelevanz sowie der objektiven, eindeutigen Messbarkeit das herausragende Therapieziel in der Onkologie dar und ist der Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie.

Avelumab zeigt in der Studie JAVELIN Bladder 100 für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie bislang nicht erreichte statistisch signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate auf 21,4 Monate. Das Risiko zu versterben wurde um 31% gegenüber der zVT reduziert (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,0010$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm betrug nach einem Jahr 71% gegenüber 58% im Kontrollarm und nach zwei Jahren 48% gegenüber 37%. Die Robustheit dieses Überlebensvorteils für Patienten des Interventionsarms wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Dieser deutliche Überlebensvorteil ist insbesondere unter Berücksichtigung der potenziellen Verzerrung zuungunsten von Avelumab aufgrund der eingesetzten Folgetherapien bemerkenswert; ab der Initiierung einer Folgetherapie ist der vom G-BA vorgesehene Vergleich gegen die zVT nicht mehr gewährleistet. Bei 42% der Patienten im Interventionsarm und 62% der Patienten im Kontrollarm wurde während des Long-Term-Follow-up eine medikamentöse Folgetherapie initiiert. Davon wurden bei 15% der Patienten im Interventionsarm und bei 71% der Patienten im Kontrollarm PD-1/PD-L1-Inhibitoren eingesetzt.

Fazit Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt das zentrale Effektivitätsmaß in der Onkologie dar. Avelumab verlängert die Überlebensdauer im Vergleich zur zVT in der Erstlinien-Erhaltungstherapie unabhängig vom PD-L1-Status um mehr als sieben Monate, was einen erheblichen patientenrelevanten Nutzen darstellt. In der Kategorie Mortalität wird aufgrund dieser Studienergebnisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen, die bspw. mit der Erfahrbarkeit des Tumorwachstums einhergeht, für die Betroffenen relevant. Im schlimmsten Fall stehen nach Progression keine weiteren Therapieoptionen für den Patienten zur Verfügung.

In der Studie JAVELIN Bladder 100 lag die Zeit bis zur Progression oder Tod im Median bei 3,7 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,0 Monaten im Kontrollarm. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT in der Erstlinien-Erhaltungstherapie gezeigt werden. Avelumab reduzierte das Risiko für eine Progression oder Tod um 38% gegenüber BSC (HR [95%-KI]: 0,62 [0,52; 0,75]; $p < 0,0001$). Das Hinauszögern eines Progresses verlängert gleichzeitig die Zeit bis zum Einsetzen weiterer Folgetherapien. Unter der Therapie mit Avelumab wurde die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod signifikant verlängert und im Median erst nach 10,7 Monaten erreicht, unter BSC bereits nach 5,4 Monaten (HR [95%-KI]: 0,50 [0,42; 0,60]; $p < 0,0001$). Die Verzögerung der Notwendigkeit von Folgetherapien und Vermeidung damit verbundener Nebenwirkungen unterstreichen die Patientenrelevanz des statistisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebens. Diese Verbesserung der Lebenssituation unter der Therapie mit Avelumab stellt einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil gegenüber der zVT dar.

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter Fragebogen, der Bewertungen zu fünf verschiedenen Aspekten des Gesundheitszustandes (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen sowie Ängste/Depressionen) und mittels einer VAS zur Selbstbewertung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustandes erhebt [23]. Bisher wurde die EQ-5D VAS als Methode zur Messung des Gesundheitszustandes in der Kategorie Morbidität vom G-BA akzeptiert und als patienten- und bewertungsrelevanter Endpunkt einbezogen [25].

Für die EQ-5D VAS zeigten sich in der MMRM-Analyse in beiden Studienarmen über die gesamte Erhebungsdauer vergleichbare Ergebnisse (Hedges' g [95%-KI]: 0,12 [-0,04; 0,27]; $p=0,1416$). Dies bestätigte die Sensitivitätsanalyse unter ausschließlicher Berücksichtigung der unter Behandlung erhobenen Werte in der MMRM-Analyse. Insgesamt bleibt der Gesundheitszustand trotz aktiver Therapie im Vergleich zur zVT mit Avelumab erhalten, was im Gesamtkontext einen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen darstellt.

DRS-P

Die Subskala DRS-P des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens NFBISI-18 erfasst die patientenberichtete Bewertung von körperlich spürbaren Symptomen und ist damit patientenrelevant.

Hinsichtlich des DRS-P zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer vergleichbare Ergebnisse in beiden Studienarmen. Die MMRM-Analyse des DRS-P ergab keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsarmen (Hedges' g [95%-KI]: 0,08 [-0,08; 0,23]; $p=0,3283$). Die symptombezogene Lebensqualität bleibt unter einer Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten. Dies stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar.

Fazit Morbidität

Avelumab erzielt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem weitgehenden Erhalt des Gesundheitszustandes und der symptombezogenen Lebensqualität, was einen wesentlichen Aspekt für das Wohlbefinden der Patienten darstellt. Zudem wird unter Avelumab eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht und die Zeit bis zur Notwendigkeit einer Folgetherapie statistisch signifikant verlängert, so dass in der Gesamtbetrachtung in der Kategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NFBISI-18

Der NFBISI-18 wurde im Rahmen eines Studienprogramms des NCCN entwickelt und ermöglicht die Bewertung von Blasenkrebs-spezifischen Symptomen, eine genaue und umfassende Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und erfüllt damit die Anforderungen an patientenberichtete Ergebnisse [28, 30].

In Bezug auf den NFBISI-18 Gesamtscore zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer in der MMRM-Analyse für beide Studienarme vergleichbare Ergebnisse (Hedges' g [95%-KI]: 0,06 [-0,09; 0,22]; $p=0,4387$). Dies bestätigte die Sensitivitätsanalyse unter ausschließlicher Berücksichtigung der unter Behandlung erhobenen Werte in der MMRM-Analyse. Dies spiegelt einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zur zVT wider.

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Ergebnissen des Fragebogens NFBISI-18 gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Therapie mit Avelumab

und BSC. Gleichwohl zeigt die Auswertung, dass, obwohl es sich bei Avelumab um eine hochwirksame immunonkologische Therapie handelt und daher im Gegensatz zur nicht zielgerichteten Therapie mit BSC generell mehr Nebenwirkungen zu erwarten sind, die Lebensqualität der Patienten ihrer eigenen Einschätzung nach unter Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten bleibt.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind jegliche Ereignisse, die in klinischen Studien als unbeabsichtigte, nachteilige medizinische Vorkommnisse bei Studienteilnehmern während oder in einem begrenzten Zeitraum nach der Behandlungsphase erstmals auftreten oder sich verschlechtern (Treatment-emergent Adverse Events). Aufgrund der direkten Wahrnehmbarkeit durch den Patienten sind unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrer Ursache als patientenrelevant einzustufen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab erfolgt gegenüber der vom G-BA benannten zVT BSC. Bis zur Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom stand keine Therapiealternative zur Verfügung. Demzufolge ist bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Avelumab auf Basis der Ergebnisse der Studie JAVELIN Bladder 100 zu beachten, dass hier die Sicherheit und Verträglichkeit eines aktiven, hochwirksamen immunonkologischen Wirkstoffes mit einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen verglichen wird. Hierdurch sind im Vergleich zu BSC mehr unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Avelumab zu erwarten.

Insgesamt hat sich die gute Verträglichkeit von Avelumab auch in der Indikation Urothelkarzinom bestätigt. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen weitestgehend den bekannten aber gut behandelbaren Nebenwirkungen, die für Avelumab u. a. in den bereits zugelassenen Indikationen berichtet wurden. Daneben wurden indikationsspezifische unerwünschte Ereignisse, wie Harnwegsinfekte, beobachtet, die für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht ungewöhnlich sind und dementsprechend in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auftraten. Mögliche Prämedikationen bei Therapieinitiierung sowie Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Gegenmaßnahmen bei Eintreten der bekannten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation von Avelumab aufgeführt [1]. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass PD-L1-Inhibitoren im Vergleich zu PD-1-Inhibitoren ein besseres Verträglichkeitsprofil aufweisen und weniger häufig mit schweren unerwünschten Ereignissen (Grad ≥ 3) assoziiert sind [67, 68].

Gesamtraten

Das Risiko für jegliche (HR [95%-KI]: 2,33 [1,97; 2,75]; $p < 0,0001$) und schwere (HR [95%-KI]: 1,50 [1,19; 1,88]; $p = 0,0004$) unerwünschte Ereignisse ist unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant erhöht. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,73; 1,22]; $p = 0,6663$). Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse traten bei 14% der Patienten unter der Behandlung mit Avelumab auf.

Im Kontrollarm sind aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC keine Therapieabbrüche möglich. Die niedrige Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm ist im Einklang mit den Ergebnissen der Subskala TSE des Fragebogens NFBISI-18 zur Bewertung der Lebensqualität der Patienten, die keinen Unterschied zwischen den Behandlungen aufzeigte; für das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ aus der Subskala TSE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab (Hedges' g [95%-KI]: 0,27 [0,11; 0,43]; p=0,0009).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Insgesamt traten jegliche immunvermittelte unerwünschte Ereignisse bei 29% der Patienten im Interventionsarm und bei 1% der Patienten im Kontrollarm auf. Schwere bzw. schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei 7% bzw. 5% der Patienten im Interventionsarm und jeweils bei <1% der Patienten im Kontrollarm. Das Risiko für jegliche immunvermittelte (HR [95%-KI]: 21,17 [8,62; 52,01]; p<0,0001), schwere immunvermittelte (HR [95%-KI]: 21,38 [2,89; 158,38]; p<0,0001) und schwerwiegende immunvermittelte (HR [95%-KI]: 13,57 [1,79; 102,72]; p=0,0010) unerwünschte Ereignisse ist im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm.

Da Avelumab zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren gehört, ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten, dass unter Avelumab im Vergleich zur Therapie mit BSC, vermehrt immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auftreten. In der Fachinformation von Avelumab sind entsprechende Hinweise zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, wie bspw. die präventive Anwendung von Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum [1]. Auch im RMP sind bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt.

Aufgrund der Verabreichung von Avelumab als Infusion können infusionsbedingte Reaktionen nur im Interventionsarm beobachtet werden. Im Kontrollarm hingegen sollten keine infusionsbedingten Ereignisse auftreten, da BSC-Maßnahmen wie z. B. Antibiotikagabe oder Medikamente zur Schmerzlinderung in der Regel nicht als Infusion verabreicht werden müssen und aus ethischen Gründen auf eine Scheininfusion eines Placebos im Kontrollarm verzichtet wurde. Insgesamt traten jegliche infusionsbedingte Reaktionen bei 22% der Patienten im Interventionsarm auf, wobei nur in seltenen Fällen schwere (<1%) oder schwerwiegende (1%) infusionsbedingte Reaktionen beobachtet wurden. Die aufgetretenen Ereignisse waren bezüglich des Schweregrads von leichter bis moderater Intensität (NCI-CTCAE-Grad 1-3).

Da bekannt ist, dass bei der Verabreichung von Avelumab, speziell bei den ersten vier Gaben, infusionsbedingte Reaktionen auftreten können, sind in der Fachinformation entsprechende Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung enthalten [1].

Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse

Als potenziell krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse wurden bestimmte PT definiert, die post hoc auf Basis medizinischer Expertise identifiziert wurden (siehe Beschreibung unter Tabelle 4-69). Im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse wurden Krankheitsprogressionen berücksichtigt, sofern diese mit für den Patienten spürbaren

Symptomen verbunden waren. Progressionen, die mittels bildgebender Verfahren festgestellt wurden, waren nicht als unerwünschte Ereignisse zu berichten. Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sollten Progressionen lediglich dann erfasst werden, wenn deren Verlauf tödlich endete.

Hinsichtlich jeglicher krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse bestand für Patienten, die mit Avelumab behandelt wurden, ein statistisch signifikant geringeres Risiko im Vergleich zu BSC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,37; 0,81]; $p=0,0026$). Obgleich in der Auswertung auch weitere potenziell mit einem Krankheitsprogress in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt jegliche krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse vorrangig von dem PT Progression einer Erkrankung getrieben. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist daher insbesondere auch zu berücksichtigen, dass alle unter diesem PT dokumentierten Ereignisse von Grad 5 waren.

Die in der Auswertung berücksichtigten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse basieren ausschließlich auf symptomatischen Ereignissen. Das statistisch signifikant verzögerte Auftreten dieser Ereignisse steht im Einklang mit der statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens und stellt einen erheblichen Vorteil für Patienten unter Avelumab dar.

Fazit Verträglichkeit

In der Gesamtschau ergeben sich für die Therapie mit Avelumab im Vergleich zu BSC für die unerwünschten Ereignisse positive wie auch negative Effekte. Insbesondere das statistisch signifikant höhere Risiko für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse sowie das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen im Interventionsarm sind jedoch darauf zurückzuführen, dass mit Avelumab ein aktiver, hochwirksamer immunonkologischer Wirkstoff gegen eine unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen verglichen wird. Avelumab ist seit 2017 bereits in anderen onkologischen Indikationen zugelassen. Bei den in der Studie JAVELIN Bladder 100 unter der Therapie mit Avelumab aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelt es sich vorwiegend um bekannte und gut behandelbare Nebenwirkungen. Die meisten mit der Behandlung mit Avelumab assoziierten unerwünschten Ereignisse klingen nach Einleitung geeigneter medizinischer Maßnahmen oder dem Absetzen von Avelumab ab [1]. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 beobachteten unerwünschten Ereignisse waren meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung: Lediglich 15% der Patienten im Interventionsarm zeigten unerwünschte Ereignisse von Grad 4 oder 5, wohingegen im Kontrollarm bei 22% der Patienten unerwünschte Ereignisse von Grad 4 oder 5 auftraten. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse von Grad 4 oder 5 traten bei keinem Patienten auf. Die Auswertung jeglicher krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des Interventionsarms. Der Vorteil für Avelumab in Bezug auf diese progressionsbezogenen Ereignisse spiegelt den erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben und der Morbidität wider. Das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ des Fragebogens NFBISI-18, welches unter dem Gesichtspunkt der patientenberichteten Verträglichkeit zu betrachten ist, zeigt in der MMRM-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil für Avelumab. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse im

Interventionsarm wirkten sich demnach nach eigener Einschätzung der Patienten nicht nachteilig auf deren Lebensqualität aus.

Bei der Abwägung des Zusatznutzens von Avelumab ist zu beachten, dass es im Anwendungsgebiet von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms derzeit keine Behandlungsalternative für die Patienten gibt. Unter Berücksichtigung des bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofils von Avelumab sowie unter Abwägung der gezeigten Behandlungsunterschiede in den Verträglichkeitsendpunkten, einschließlich der beobachteten Vorteile hinsichtlich des Hinauszögerns krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse, ergibt sich für die Endpunktkategorie Verträglichkeit insgesamt kein Zusatznutzen im Vergleich zu BSC.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Für die Therapie mit Avelumab ergab sich in der Studie JAVELIN Bladder 100 für den primären Endpunkt eine bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Patienten im Interventionsarm unabhängig vom PD-L1-Status. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich durch die Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT statistisch signifikant um mehr als sieben Monate, so dass Patienten seit Beginn der Erstlinientherapie im Median insgesamt mehr als zwei Jahre überlebten. Die mediane Dauer bis zum Progress oder Tod wie auch die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod konnten unter der Therapie mit Avelumab im Vergleich zu BSC um knapp 50% verlängert werden. Das Risiko für eine Progression oder Tod war unter Therapie mit Avelumab gegenüber der zVT um 38% signifikant reduziert. Für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, DRS-P und NFBISI-18 zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen und insgesamt jeweils nur geringe Abweichungen vom Ausgangszustand. Avelumab erzielt eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem weitgehenden Erhalt des Gesundheitszustandes, der symptombezogenen wie auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Risiko für jegliche und schwere unerwünschte Ereignisse war unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant höher. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht. Die niedrige Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen steht im Einklang mit dem statistisch signifikanten Vorteil für Avelumab hinsichtlich des Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ des patientenberichteten Fragebogens NFBISI-18. Avelumab ist ein hochwirksamer immunonkologischer Wirkstoff, der als Infusion verabreicht wird. Dies impliziert sowohl die bereits bekannten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse als auch infusionsbedingte Reaktionen. Im Vergleich zu BSC traten diese Ereignisse entsprechend häufiger auf. Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sowie infusionsbedingter Reaktionen finden sich in der Fachinformation [1]. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab konnte für die patientenrelevanten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse gezeigt werden.

Nach Abwägen der Ergebnisse in den betrachteten Endpunktkategorien und vor dem Hintergrund, dass durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder

metastasierten Urothelkarzinoms mit Avelumab erstmals ungeachtet des PD-L1-Status eine Behandlungsoption mit einem signifikanten Überlebensvorteil verfügbar ist, sind in der Gesamtschau die deutlichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit hervorzuheben. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen dem bereits bekannten und gut charakterisierten Nebenwirkungsprofil von Avelumab. Diese Nebenwirkungen sind handhab- und behandelbar. Bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität sind insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens unter einer Therapie mit Avelumab von erheblicher Bedeutung für die Patienten im Anwendungsgebiet. Zusammenfassend ergibt sich daraus für die Behandlung mit Avelumab ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber BSC.

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 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

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. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). Bavencio – Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bavencio-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 19.08.2020]

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-106 – Avelumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2020.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
6. 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.
7. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>. [Zugriff am: 20.01.2021]
9. 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.
10. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018. S. 1-19.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
12. Committee for Medicinal Products for Human Use. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012
13. Houede N, Locker G, Lucas C, Parra HS, Basso U, Spaeth D, et al. Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2016;16(1):752.
14. Aly A, Johnson C, Yang S, Botteman MF, Rao S, Hussain A. Overall survival, costs, and healthcare resource use by line of therapy in Medicare patients with newly diagnosed metastatic urothelial carcinoma. *J Med Econ.* 2019;22(7):662-70.
15. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, Godden P, Seshagiri D, Adedokun L, et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol.* 2020;10:167.
16. Fisher MD, Shenolikar R, Miller PJ, Fenton M, Walker MS. Treatment Patterns and Outcomes in Stage IV Bladder Cancer in a Community Oncology Setting: 2008-2015. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(6):e1171-e9.
17. Flannery K, Boyd M, Black-Shinn J, Robert N, Kamat AM. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: a retrospective electronic medical record study. *Future Oncol.* 2019;15(12):1323-34.

18. Galsky MD, Pal SK, Lin SW, Ogale S, Zivkovic M, Simpson J, et al. Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. *Bladder Cancer*. 2018;4(2):227-38.
19. Niegisch G, Gerullis H, Lin SW, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer*. 2018;9(8):1337-48.
20. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200643.
21. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015;121(11):1737-46.
22. Deeks JJ, Higgins JPTH, on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane C. Statistical algorithms in Review Manager 5. Stand: August. 2010. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/statistical-methods-revman5>. [Zugriff am: 20.01.2021]
23. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/>. [Zugriff am: 20.01.2021]
24. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
26. Cella D. FACT Symptom Indexes for regulatory and other purposes. FACIT Organization Manual. 2014.
27. Cella D, Rosenbloom SK, Beaumont JL, Yount SE, Paul D, Hampton D, et al. Development and validation of 11 symptom indexes to evaluate response to chemotherapy for advanced cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(3):268-78.
28. Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, Turner RR, Cella D. Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI) among advanced urothelial cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019;27(11):4189-98.
29. Cella D. Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – NCCN-FACT FBISI Symptom Index. 2004.
30. Jensen SE, Beaumont JL, Jacobsen PB, Abernethy A, Syrjala KL, Cella D. Measuring priority symptoms in advanced bladder cancer: development and initial validation of a brief symptom index. *J Support Oncol*. 2013;11(2):86-93.
31. Peipert JD, Cella D. Cross-sectional Validation, Responsiveness to Change, and Responder Definition for the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) Among Individuals with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (UC) – Final Report. 2021.

32. Peipert JD, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC, et al. Responsiveness and Responder Definitions for the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) in Individuals With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (UC). Conference Abstract ISPOR 2021.
33. Peipert JD, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC, et al. Reliability, validity, and clinically important differences (CIDs) on the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) among individuals with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). Abstract No. 408. Presented at the 2021 Genitourinary Cancers Symposium, February 11-13 2021.
34. Pearman TP, Beaumont JL, Mroczek D, O'Connor M, Cella D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. *Cancer*. 2018;124(5):991-7.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie (Rapid Report) 2010. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
37. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 8 G v. 19.10.2012 I 2192. 2012. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
38. Pfizer Inc. Interim Clinical Study Report JAVELIN Bladder 100 – 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 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion of First-Line Platinum Containing Chemotherapy. 2020.
39. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-30.
40. ClinicalTrials.gov. NCT02603432: A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603432>. [Zugriff am: 18.01.2021]
41. EU-CTR. EUCTR2015-003262-86: A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BESTSUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER WHOSE DISEASE DID NOT PROGRESS AFTER COMPLETION OF FIRST-LINE PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. 2016. Verfügbar

- unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003262-86/GB>.
[Zugriff am: 18.01.2021]
42. ICTRP. NCT02603432: A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). 2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432>. [Zugriff am: 18.01.2021]
43. ICTRP. CTRI/2017/01/007696: 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 in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion of First-Line Platinum-Containing Chemotherapy. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007696>. [Zugriff am: 18.01.2021]
44. Merck Serono GmbH. Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Bladder 100. 2021.
45. European Medicines Agency (EMA). Bavencio-H-C-004338-II-0018: EPAR - Assessment Report - Variation. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 17.02.2021]
46. Pfizer. 90-Day Safety Update – Avelumab For The First-Line Maintenance Treatment Of Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Whose Disease Has Not Progressed With First-Line Platinum-Based Induction Chemotherapy. 2020.
47. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.01.2021]
48. Mouillet G, Efficace F, Thiery-Vuillemin A, Charton E, Van Hemelrijck M, Sparano F, et al. Investigating the impact of open label design on patient-reported outcome results in prostate cancer randomized controlled trials. *Cancer Med.* 2020;9(20):7363-74.
49. Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, Boutron I, Jorgensen L, Laursen DRT, et al. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ.* 2020;368:l6802.
50. de Wit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm MO, Hoffmann W, Lorch A, et al. Onkopedia Leitlinien - Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Stand: März 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
51. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C67: Invasives Harnblasenkarzinom Zeit bis Progression. 2017. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C67_02_20170208_epiprog.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
52. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.

53. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454-61.
54. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1066-73.
55. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;46 Suppl:S105-15.
56. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068-77.
57. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-8.
58. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(1):50-4.
59. Bazarbashi S, Pai C, Raja MA, Rahal M, Ezzat A, Hanash K. Phase II trial of cisplatin, 5-fluorouracil, and interferon-alpha-2B as first line treatment of advanced urothelial cancer. *Urol Oncol*. 2003;21(3):185-9.
60. Highley MS, Griffiths GO, Uscinska BM, Huddart RA, Barber JB, Parmar MK, et al. A phase II trial of continuous 5-fluorouracil in recurrent or metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21(5):394-400.
61. Park I, Kim BS, Lim HY, Kim HJ, Lee HJ, Choi YJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). *Eur J Cancer*. 2020;127:183-90.
62. Rosenberg JE, Flaig TW, Friedlander TW, Milowsky MI, Srinivas S, Petrylak DP, et al. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6_suppl):441.
63. Vaughn DJ, Manola J, Dreicer R, See W, Levitt R, Wilding G. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2002;95(5):1022-7.
64. Gomez De Liano A, Duran I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Ther Adv Urol*. 2018;10(12):455-80.
65. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]

66. Bergmann L, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Casper J, Flörcken A, Gauler T, et al. Onkopedia Leitlinien - Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Stand: Mai 2020. Verfügbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
67. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008-19.
68. Yang W, Li S, Yang Q. Risk of dermatologic and mucosal adverse events associated with PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15731.
69. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan (Version 2.0) JAVELIN Bladder 100 – 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 In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion Of First-Line Platinum-Containing Chemotherapy. 2019.
70. Merck Europe B.V. CTD: 2.7.4 Summary of Clinical Safety – Avelumab For The First-Line Maintenance Treatment Of Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Whose Disease Has Not Progressed With First-Line Platinum-Based Induction Chemotherapy. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-71 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2021 January 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18. Januar 2021	
Zeitsegment	1947 bis Januar 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp bladder tumor/	95.285
2	exp urinary tract carcinoma/	116.637
3	exp bladder cancer/	74.547
4	exp bladder carcinoma/	17.662
5	exp transitional cell carcinoma/	29.856
6	(transition* or urothel* or bladder or ureter or urethra or urinary tract).mp.	1.122.873
7	(tumo?r* or carci* or neoplas* or cancer*).mp.	5.887.431
8	6 and 7	294.112
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8	360.978
10	exp avelumab/	2.772
11	(avelumab* or bavencio*).mp.	2.900
12	(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.	195
13	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
14	1537032-82-8.rn.	2.656
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	2.922
16	9 and 15	898
17	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.908.330
18	16 and 17	167

Tabelle 4-72 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 15, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18. Januar 2021	
Zeitsegment	1946 bis Januar 2021 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Urinary Bladder Neoplasms/	55.261
2	exp Carcinoma, Transitional Cell/	18.986
3	(transition* or urothel* or bladder or ureter or urethra or urinary tract).mp.	752.940
4	(tumo?r* or carci* or neoplas* or cancer*).mp.	4.232.871
5	3 and 4	168.972
6	1 or 2 or 5	168.972
7	(avelumab* or bavencio*).mp.	560
8	(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.	11
9	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
10	1537032-82-8.rn.	0
11	7 or 8 or 9 or 10	561
12	6 and 11	123
13	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	980.263
14	12 and 13	20

Tabelle 4-73 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18. Januar 2021	
Zeitsegment	1991 bis Dezember 2020 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Urinary Bladder Neoplasms/	1.484
2	exp Carcinoma, Transitional Cell/	584
3	(transition* or urothel* or bladder or ureter or urethra or urinary tract).mp.	37.493

4	(tumo?r* or carci* or neoplas* or cancer*).mp.	231.074
5	3 and 4	8.928
6	1 or 2 or 5	8.928
7	(avelumab* or bavencio*).mp.	229
8	(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.	52
9	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
10	7 or 8 or 9	230
11	6 and 10	41

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	18. Januar 2021
Suchstrategie	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR MSB0010718-C OR MSB-0010718C OR MSB-0010718-C OR 1537032-82-8 [Intervention]
Treffer	224

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18. Januar 2021
Suchstrategie	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8
Treffer	66

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	18. Januar 2021
Suchstrategie	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8 (Basic Search)
Treffer	427 Treffer für 270 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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde kein Volltext gesichtet, der ausgeschlossen wurde.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	224	223 (Laufende Nr. 1 – 223)	1
EU-CTR	66	65 (Laufende Nr. 224 – 288)	1
WHO-ICTRP	270	268 (Laufende Nr. 289 – 556)	2
Summe	$\Sigma = 560$	$\Sigma = 556$	$\Sigma = 4$

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004	A5 Falscher Studientyp
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461	A5 Falscher Studientyp
(3)	NCT02155647	Avelumab in Participants With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647	A1 Falsche Patientpopulation
(4)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(5)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633	A1 Falsche Patientenpopulation
(6)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172	A1 Falsche Patientenpopulation
(7)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751	A1 Falsche Patientenpopulation
(8)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812	A1 Falsche Patientenpopulation
(9)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829	A1 Falsche Patientenpopulation
(13)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419	A1 Falsche Patientenpopulation
(14)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(15)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623	A1 Falsche Patientenpopulation
(16)	NCT02630368	A Study of Metronomic CP and JX-594 in Patients With Advanced Breast Cancer and Advanced Soft-tissue Sarcoma (METROmaJX). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630368	A1 Falsche Patientenpopulation
(17)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006	A1 Falsche Patientenpopulation
(18)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417	A1 Falsche Patientenpopulation
(19)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063	A1 Falsche Patientenpopulation
(20)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454	A1 Falsche Patientenpopulation
(21)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613	A1 Falsche Patientenpopulation
(22)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	A2 Falsche Intervention
(23)	NCT02912572	Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib and Avelumab/Axitinib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572	A1 Falsche Patientenpopulation
(24)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(25)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN β -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466	A5 Falscher Studientyp
(26)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196	A1 Falsche Patientenpopulation
(27)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273	A2 Falsche Intervention
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586	A1 Falsche Patientenpopulation
(31)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561	A1 Falsche Patientenpopulation
(32)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(34)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087	A1 Falsche Patientenpopulation
(35)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179	A1 Falsche Patientenpopulation
(36)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848	A1 Falsche Patientenpopulation
(37)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630	A1 Falsche Patientenpopulation
(38)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953	A1 Falsche Patientenpopulation
(39)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814	A1 Falsche Patientenpopulation
(42)	NCT03056599	Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599	A1 Falsche Patientenpopulation
(43)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(45)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658	A1 Falsche Patientenpopulation
(46)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406	A1 Falsche Patientenpopulation
(48)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287	A2 Falsche Intervention
(49)	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. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404	A1 Falsche Patientenpopulation
(50)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706	A1 Falsche Patientenpopulation
(51)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565	A1 Falsche Patientenpopulation
(52)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764	A1 Falsche Patientenpopulation
(57)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777	A1 Falsche Patientenpopulation
(58)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666	A1 Falsche Patientenpopulation
(61)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410	A1 Falsche Patientenpopulation
(62)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571	A5 Falscher Studientyp
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584	A1 Falsche Patientenpopulation
(65)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587	A1 Falsche Patientenpopulation
(66)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747	A5 Falscher Studientyp
(67)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	A5 Falscher Studientyp
(68)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176	A1 Falsche Patientenpopulation
(69)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938	A5 Falscher Studientyp
(70)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398	A1 Falsche Patientenpopulation
(71)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023	A1 Falsche Patientenpopulation
(72)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(73)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176	A5 Falscher Studientyp
(75)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379	A5 Falscher Studientyp
(77)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405	A5 Falscher Studientyp
(78)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350	A1 Falsche Patientenpopulation
(79)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533	A1 Falsche Patientenpopulation
(80)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314	A1 Falsche Patientenpopulation
(81)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660	A1 Falsche Patientenpopulation
(82)	NCT03312114	Anti-PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(84)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282	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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248	A1 Falsche Patientenpopulation
(86)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405	A5 Falscher Studientyp
(87)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806	A1 Falsche Patientenpopulation
(88)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845	A1 Falsche Patientenpopulation
(89)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172	A1 Falsche Patientenpopulation
(90)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934	A1 Falsche Patientenpopulation
(91)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757	A1 Falsche Patientenpopulation
(92)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929	A2 Falsche Intervention
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(94)	NCT03387098	QUILT-3.070:Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098	A1 Falsche Patientenpopulation
(95)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111	A1 Falsche Patientenpopulation
(96)	NCT03387540	Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardio-vascular Adverse Reactions. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540	A5 Falscher Studientyp
(97)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126	A1 Falsche Patientenpopulation
(98)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296	A1 Falsche Patientenpopulation
(99)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595	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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479	A5 Falscher Studientyp
(101)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	NCT03399071	Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(104)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777	A1 Falsche Patientenpopulation
(105)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458	A5 Falscher Studientyp
(106)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567	A1 Falsche Patientenpopulation
(109)	NCT03451773	M7824 (MSB0011359C) in Combination With Gemcitabine in Adults With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773	A1 Falsche Patientenpopulation
(110)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560	A2 Falsche Intervention
(112)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953	A5 Falscher Studientyp
(113)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(114)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883	A1 Falsche Patientenpopulation
(115)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292	A1 Falsche Patientenpopulation
(116)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345	A5 Falscher Studientyp
(117)	NCT03492242	Immune CHeckpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242	A5 Falscher Studientyp
(118)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322	A1 Falsche Patientenpopulation
(119)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196	A5 Falscher Studientyp
(120)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378	A1 Falsche Patientenpopulation
(121)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502681	A5 Falscher Studientyp
(122)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786	A1 Falsche Patientenpopulation
(123)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834	A1 Falsche Patientenpopulation
(124)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer‘ (PINNACLE). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(125)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390	A5 Falscher Studientyp
(126)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780	A1 Falsche Patientenpopulation
(127)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109	A1 Falsche Patientenpopulation
(128)	NCT03558139	Trial of Magrolimab (Hu5F9-G4) in Combination With Avelumab in Solid Tumor Participants and Checkpoint-Inhibitor-Naive Ovarian Cancer Participants Who Progress Within 6 Months of Prior Platinum Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139	A1 Falsche Patientenpopulation
(129)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144	A1 Falsche Patientenpopulation
(130)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157	A1 Falsche Patientenpopulation
(131)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170	A1 Falsche Patientenpopulation
(132)	NCT03565991	Javelin BRCA/ATM: Avelumab Plus Talazoparib in Patients With BRCA or ATM Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991	A1 Falsche Patientenpopulation
(133)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097	A1 Falsche Patientenpopulation
(134)	NCT03573648	Neoadjuvant Endocrine Therapy, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(135)	NCT03574649	QUILT-2.024: Phase 2 Neoadjuvant, Consolidation, and Adjuvant Combination NANT Immunotherapy Versus Standard of Care in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649	A1 Falsche Patientenpopulation
(136)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013	A5 Falscher Studientyp
(137)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869	A1 Falsche Patientenpopulation
(138)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046	A1 Falsche Patientenpopulation
(139)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666	A1 Falsche Patientenpopulation
(140)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913	A5 Falscher Studientyp
(141)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503	A1 Falsche Patientenpopulation
(142)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491	A1 Falsche Patientenpopulation
(143)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132	A1 Falsche Patientenpopulation
(144)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423	A1 Falsche Patientenpopulation
(145)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424	A2 Falsche Intervention

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(146)	NCT03699384	Safety and Clinical Activity Study of Combination Azacitidine and Avelumab in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Minimal Residual Disease (MRD). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384	A1 Falsche Patientenpopulation
(147)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467	A1 Falsche Patientenpopulation
(148)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808	A5 Falscher Studientyp
(149)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155	A1 Falsche Patientenpopulation
(150)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768	A1 Falsche Patientenpopulation
(151)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890	A5 Falscher Studientyp
(152)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721	A1 Falsche Patientenpopulation
(153)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744793	A5 Falscher Studientyp
(154)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419	A5 Falscher Studientyp
(155)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(157)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455	A1 Falsche Patientenpopulation
(158)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901	A1 Falsche Patientenpopulation
(159)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936	A1 Falsche Patientenpopulation
(160)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953	A1 Falsche Patientenpopulation
(162)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immune Response in Gastrointestinal Cancers (EMERGE). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796	A1 Falsche Patientenpopulation
(163)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643	A5 Falscher Studientyp
(164)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589	A1 Falsche Patientenpopulation
(165)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844763	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(168)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799	A1 Falsche Patientenpopulation
(169)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403	A5 Falscher Studientyp
(170)	NCT03868046	Autoantibodies in Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors (AUTENTIC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046	A5 Falscher Studientyp
(171)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238	A5 Falscher Studientyp
(172)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642	A2 Falsche Intervention
(173)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903	A1 Falsche Patientenpopulation
(174)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-15) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135	A1 Falsche Patientenpopulation
(175)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439	A1 Falsche Patientenpopulation
(176)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405	A5 Falscher Studientyp
(177)	NCT03941262	Safety of SNK01 in Subjects With Pathologically Confirmed Metastatic and/or Unresectable Cancer Refractory to Conventional Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941262	A2 Falsche Intervention

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252	A1 Falsche Patientenpopulation
(179)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941	A1 Falsche Patientenpopulation
(180)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362	A5 Falscher Studientyp
(181)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532	A1 Falsche Patientenpopulation
(182)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118	A1 Falsche Patientenpopulation
(183)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409	A1 Falsche Patientenpopulation
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131	A1 Falsche Patientenpopulation
(185)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990571	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442	A2 Falsche Intervention
(187)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204	A2 Falsche Intervention

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(188)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555	A1 Falsche Patientengruppe
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194	A2 Falsche Intervention
(190)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831	A1 Falsche Patientengruppe
(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. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236	A1 Falsche Patientengruppe
(192)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150562	A1 Falsche Patientengruppe
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173507	A2 Falsche Intervention
(194)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188119	A1 Falsche Patientengruppe
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215146	A1 Falsche Patientengruppe
(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. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(197)	NCT04242238	Study of DCC-3014 in Combination With Avelumab in Patients With Advanced or Metastatic Sarcomas. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04242238	A2 Falsche Intervention
(198)	NCT04258956	A Study of Avelumab In Combination With Axitinib in Patients With Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor After Failure of Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04258956	A2 Falsche Intervention
(199)	NCT04261855	Targeted Therapy and Avelumab in Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04261855	A1 Falsche Patientenpopulation
(200)	NCT04266912	Avelumab and M6620 for the Treatment of DDR Deficient Metastatic or Unresectable Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04266912	A5 Falscher Studientyp
(201)	NCT04268368	Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368	A5 Falscher Studientyp
(202)	NCT04291885	Immunotherapy Adjuvant Trial in Patients With Stage I-III Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291885	A1 Falsche Patientenpopulation
(203)	NCT04294771	JOint Use of Database to Identify Risk Factors of CARDiovascular Toxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294771	A5 Falscher Studientyp
(204)	NCT04322643	Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy In Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322643	A5 Falscher Studientyp
(205)	NCT04341181	ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341181	A5 Falscher Studientyp
(206)	NCT04360941	PAveMenT: Palbociclib and Avelumab in Metastatic AR+ Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04360941	A1 Falsche Patientenpopulation
(207)	NCT04387084	Short-term Fasting Prior to PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy for of Advanced or Metastatic Skin Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387084	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(208)	NCT04393753	Domatinostat in Combination With Avelumab in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Progressing on Anti-PD-(L)1. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393753	A1 Falsche Patientenpopulation
(209)	NCT04396223	Avelumab and Methotrexate in in Low-risk Gestational Trophoblastic Neoplasias as First Line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396223	A5 Falscher Studientyp
(210)	NCT04504552	Immune Checkpoint Inhibitor In High Risk Oral Premalignant Lesions. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04504552	A5 Falscher Studientyp
(211)	NCT04510597	Comparing the Outcome of Immunotherapy-Based Drug Combination Therapy With or Without Surgery to Remove the Kidney in Metastatic Kidney Cancer, the PROBE Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510597	A1 Falsche Patientenpopulation
(212)	NCT04513951	AVELUMAB and CETUXIMAB and mFOLFOXIRI as Initial Therapy for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513951	A1 Falsche Patientenpopulation
(213)	NCT04551885	FT516 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551885	A2 Falsche Intervention
(214)	NCT04555603	Axitinib Therapy Management Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555603	A5 Falscher Studientyp
(215)	NCT04561336	Avelumab Plus Cetuximab in Pre-treated RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561336	A1 Falsche Patientenpopulation
(216)	NCT04562441	NPC - AXEL Study : Axitinib-Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562441	A5 Falscher Studientyp
(217)	NCT04571632	Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571632	A1 Falsche Patientenpopulation
(218)	NCT04601402	GEN-001 (Live Biotherapeutic Product) and Avelumab Combination Study for Patients With Solid Tumors Who Have Progressed on Anti-PD-(L)1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04601402	A2 Falsche Intervention

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(219)	NCT04637594	Trying to Find the Correct Length of Treatment With Immune Checkpoint Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637594	A3 Falsche Vergleichstherapie
(220)	NCT04638751	ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751	A5 Falscher Studientyp
(221)	NCT04678362	TALazoparib and Avelumab as Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Metastatic or Locally Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678362	A5 Falscher Studientyp
(222)	NCT04682587	To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682587	A1 Falsche Patientenpopulation
(223)	NCT04698213	Avelumab Plus Intermittent Axitinib in Previously Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04698213	A1 Falsche Patientenpopulation
EU-CTR			
(224)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79	A1 Falsche Patientenpopulation
(225)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15	A1 Falsche Patientenpopulation
(226)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001537-24	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(227)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43	A1 Falsche Patientengruppe
(228)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20	A1 Falsche Patientengruppe
(229)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27	A2 Falsche Intervention
(230)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77	A1 Falsche Patientengruppe
(231)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003239-36	A1 Falsche Patientengruppe
(232)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003300-23	A1 Falsche Patientengruppe
(233)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003301-42	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(234)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000189-45	A1 Falsche Patientenpopulation
(235)	2016-000399-28	A phase III study testing the role of PROactivE coaching on PATient REported outcome in advanced or metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or a combination of pembrolizumab + axitin [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000399-28	A1 Falsche Patientenpopulation
(236)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001456-21	A2 Falsche Intervention
(237)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002322-37	A1 Falsche Patientenpopulation
(238)	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 including oropharyngeal squamous cell carcinoma of the he [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002799-28	A1 Falsche Patientenpopulation
(239)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15	A1 Falsche Patientenpopulation
(240)	2016-003306-13	CCR 4557: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrIc Cancer (ICONIC Trial). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003306-13	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(241)	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.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003838-24	A5 Falscher Studientyp
(242)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004373-40	A1 Falsche Patientenpopulation
(243)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientenpopulation
(244)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer – The phase II AVETUX-CRC trial.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26	A1 Falsche Patientenpopulation
(245)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49	A1 Falsche Patientenpopulation
(246)	2016-004603-31	A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004603-31	A1 Falsche Patientenpopulation
(247)	2016-004632-38	Phase II study of Avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004632-38	A1 Falsche Patientenpopulation
(248)	2016-004879-46	AVAIL-T: A Phase 2a trial of Avelumab, an anti-PDL1 antibody, in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004879-46	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(249)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23	A1 Falsche Patientenpopulation
(250)	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.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000370-10	A1 Falsche Patientenpopulation
(251)	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, [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	A2 Falsche Intervention
(252)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001455-32	A1 Falsche Patientenpopulation
(253)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33	A2 Falsche Intervention
(254)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27	A2 Falsche Intervention
(255)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(256)	2017-002758-35	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002758-35	A1 Falsche Patientengruppe
(257)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002985-28	A1 Falsche Patientengruppe
(258)	2017-003076-31	An open-label, Phase I/II multicenter clinical trial of VX001 in combination with avelumab in patients with progressive glioblastoma following standard treatment with or without second surgery.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003076-31	A1 Falsche Patientengruppe
(259)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003592-64	A1 Falsche Patientengruppe
(260)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	A1 Falsche Patientengruppe
(261)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004260-36	A2 Falsche Intervention
(262)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(263)	2017-004392-32	CAVE (Cetuximab-AVElumab) mCRC: A single arm phase II clinical study of the combination of avelumab plus cetuximab in pre-treated RAS wild type metastatic colorectal cancer patients.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004392-32	A1 Falsche Patientenpopulation
(264)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004456-30	A1 Falsche Patientenpopulation
(265)	2017-004784-12	Phased Avelumab combined with chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004784-12	A1 Falsche Patientenpopulation
(266)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000124-34	A1 Falsche Patientenpopulation
(267)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000345-39	A1 Falsche Patientenpopulation
(268)	2018-000737-12	The CARACAS Study. Randomized phase 2 trial of cetuximab and avelumab or avelumab alone for unresectable, locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma (SCCAC) progressed after at lea [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000737-12	A1 Falsche Patientenpopulation
(269)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000843-14	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(270)	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.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001096-20	A1 Falsche Patientenpopulation
(271)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001529-24	A2 Falsche Intervention
(272)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001534-17	A1 Falsche Patientenpopulation
(273)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001708-12	A2 Falsche Intervention
(274)	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25	A1 Falsche Patientenpopulation
(275)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12	A1 Falsche Patientenpopulation
(276)	2018-002227-42	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002227-42	A1 Falsche Patientenpopulation
(277)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002938-20	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(278)	2018-003612-45	TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45	A5 Falscher Studientyp
(279)	2018-003620-37	NEPTUNE: Enhancement of immuNothEraPy combining avelumab and repeaT doses of radiUm-223 in ER+ve, HER2-ve metastatic breast caNcEr.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003620-37	A1 Falsche Patientenpopulation
(280)	2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants from Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003711-21	A5 Falscher Studientyp
(281)	2018-003998-96	A Phase II, single arm Study of avelumab In combination with Axitinib in Patients With unresectable/metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor after failure of standard therapy - AXAGIST. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003998-96	A5 Falscher Studientyp
(282)	2018-004121-80	A proof of concept, window trial of the IMmunological effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004121-80	A1 Falsche Patientenpopulation
(283)	2018-004788-30	A phase II, open label study to investigate the efficacy and safety of domatinostat in combination with avelumab in patients with advanced unresectable/metastatic Merkel Cell Carcinoma progressing [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004788-30	A1 Falsche Patientenpopulation
(284)	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. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000782-21	A1 Falsche Patientenpopulation
(285)	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 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(286)	2019-004771-40	ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004771-40	A5 Falscher Studientyp
(287)	2020-000502-29	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERAB [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29	A1 Falsche Patientenpopulation
(288)	2020-002820-35	A Phase 1b/2, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of KRT-232 in Patients with p53 Wild Type (p53WT) Merkel Cell Carcinoma (MCC) Who Have Failed Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Immunotherapy [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002820-35	A1 Falsche Patientenpopulation
WHO-ICTRP			
(289)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000053224	A1 Falsche Patientenpopulation
(290)	ACTRN12618000954224	A phase II study of Avelumab + stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000954224	A1 Falsche Patientenpopulation
(291)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000288123	A1 Falsche Patientenpopulation
(292)	ACTRN12620000568910	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 10 substudy 23-24: Palbociclib and Avelumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000568910	A2 Falsche Intervention

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(293)	DRKS00006100	A Phase I, Open-label, Multiple-ascending Dose Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of MSB0010718C in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors and Expansion to Selected Indications. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006100	A5 Falscher Studientyp
(294)	DRKS00017255	A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017255	A2 Falsche Intervention
(295)	EUCTR2015-001537-24-PT	Avelumab in First Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001537-24-PT	A1 Falsche Patientenpopulation
(296)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003091-77-GR	A1 Falsche Patientenpopulation
(297)	EUCTR2015-003301-42-DE	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003301-42-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(298)	EUCTR2016-000399-28-DE	A phase III study trying to find out whether proactive coaching will make patients feel better who take sunitinib, a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinib for their kidney cancer which is either advanced, or has already spread. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000399-28-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(299)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002322-37-FR	A5 Falscher Studientyp
(300)	EUCTR2016-002799-28-ES	A study of TG4001 and avelumab cancer immunotherapies in advanced HPV-induced malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-ES	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(301)	EUCTR2016-002799-28-GB	A study of TG4001 and avelumab cancer immunotherapies in advanced HPV-induced malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002799-28-GB	A5 Falscher Studientyp
(302)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002904-15-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(303)	EUCTR2016-003306-13-GB	Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal and gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003306-13-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(304)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004373-40-DE	A5 Falscher Studientyp
(305)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004434-26-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(306)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR	A1 Falsche Patientenpopulation
(307)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004603-31-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(308)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004632-38-SK	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(309)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000200-23-BE	A1 Falsche Patientengruppe
(310)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000370-10-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(311)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001770-42-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(312)	EUCTR2017-002758-35-BE	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-BE	A1 Falsche Patientengruppe
(313)	EUCTR2017-002758-35-FR	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-FR	A1 Falsche Patientengruppe
(314)	EUCTR2017-003076-31-DE	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(315)	EUCTR2017-003592-64-GB	Evaluating Avelumab in combination with Cetuximab in Head and neck cancer (EACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003592-64-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(316)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-CZ	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(317)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-SK	A1 Falsche Patientenpopulation
(318)	EUCTR2017-004784-12-GR	Immunotherapy in combination with chemotherapy in small-cell lung cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004784-12-GR	A1 Falsche Patientenpopulation
(319)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-FR	A5 Falscher Studientyp
(320)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000345-39-GB	A5 Falscher Studientyp
(321)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000843-14-ES	A5 Falscher Studientyp
(322)	EUCTR2018-001096-20-BE	Treatments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001096-20-BE	A1 Falsche Patientenpopulation
(323)	EUCTR2018-001529-24-ES	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(324)	EUCTR2018-001529-24-HU	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-HU	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(325)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-BE	A1 Falsche Patientengruppe
(326)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(327)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001708-12-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(328)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002010-12-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(329)	EUCTR2018-002227-42-GB	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002227-42-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(330)	EUCTR2018-002938-20-DE	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab als Zweitlinientherapie beim gastro-ösophagealen Adenokarzinom: eine Phase-II-Studie der AIO - RAP-Studie. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002938-20-DE	A1 Falsche Patientengruppe
(331)	EUCTR2018-003620-37-GB	Assessing the safety of avelumab with radium-223 in breast cancer patients with bone metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003620-37-GB	A1 Falsche Patientengruppe
(332)	EUCTR2018-003711-21-BE	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-BE	A5 Falscher Studientyp
(333)	EUCTR2018-003711-21-HU	Avelumab Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003711-21-HU	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(334)	EUCTR2018-003998-96-PL	A Phase II, single arm Study of avelumab In combination with Axitinib in Patients With unresectable/metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor after failure of standard therapy - AXAGIST. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003998-96-PL	A5 Falscher Studientyp
(335)	EUCTR2018-004788-30-DE	The purpose of the research study is to determine if domatinostat in combination with avelumab will be able to delay or prevent worsening of the disease in patients with advanced unresectable/metastatic Merkel Cell Carcinoma that is continuing to grow after previous anti-PD-(L)1 antibody therapy. Furthermore, safety of the combination during the study conduct will be assessed. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004788-30-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(336)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000782-21-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(337)	EUCTR2019-004771-40-DK	ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004771-40-DK	A5 Falscher Studientyp
(338)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55804223	A1 Falsche Patientenpopulation
(339)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152997	A5 Falscher Studientyp
(340)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194567	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(341)	JPRN-UMIN000038827	Bavencio Intravenous 200 mg Special Drug Use - results Survey (Curatively unresectable Merkel cell carcinoma). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038827	A1 Falsche Patientengruppe
(342)	JPRN-UMIN000039476	Bavencio Intravenous 200 mg Special Drug Use - results Survey (Curatively unresectable or metastatic renal cell carcinoma). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039476	A1 Falsche Patientengruppe
(343)	KCT0003206	A phase II study of avelumab in relapsed or refractory stage III/IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003206	A1 Falsche Patientengruppe
(344)	KCT0003308	Phase II trial of avelumab and gemcitabine in advanced leiomyosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003308	A1 Falsche Patientengruppe
(345)	KCT0003334	Phase II trial, multicenter, first line Paclitaxel-Avelumab Treatment for inoperable Angiosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003334	A1 Falsche Patientengruppe
(346)	KCT0003561	Avelumab for DNA Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003561	A1 Falsche Patientengruppe
(347)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003655	A1 Falsche Patientengruppe
(348)	LBCTR2018120174	Short-Course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus COMPOUND 2055269 for Locally-Advanced Rectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2018120174	A1 Falsche Patientengruppe
(349)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(350)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461	A5 Falscher Studientyp
(351)	NCT02155647	Avelumab in Participants With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647	A1 Falsche Patientengruppe
(352)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222922	A5 Falscher Studientyp
(353)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633	A1 Falsche Patientengruppe
(354)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395172	A1 Falsche Patientengruppe
(355)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751	A1 Falsche Patientengruppe
(356)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554812	A2 Falsche Intervention
(357)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574	A1 Falsche Patientengruppe
(358)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580058	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(359)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634	A1 Falsche Patientengruppe
(360)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829	A1 Falsche Patientengruppe
(361)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603419	A1 Falsche Patientengruppe
(362)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625610	A1 Falsche Patientengruppe
(363)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625623	A1 Falsche Patientengruppe
(364)	NCT02630368	A Study of Metronomic CP and JX-594 in Patients With Advanced Breast Cancer and Advanced Soft-tissue Sarcoma (METROmaJX). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630368	A1 Falsche Patientengruppe
(365)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006	A1 Falsche Patientengruppe
(366)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02767063	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(367)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859454	A1 Falsche Patientengruppe
(368)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875613	A1 Falsche Patientengruppe
(369)	NCT02912572	Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib and Avelumab/Axitinib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912572	A1 Falsche Patientengruppe
(370)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915523	A1 Falsche Patientengruppe
(371)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN β -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923466	A2 Falsche Intervention
(372)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926196	A1 Falsche Patientengruppe
(373)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938273	A1 Falsche Patientengruppe
(374)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943317	A1 Falsche Patientengruppe
(375)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951156	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(376)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952586	A1 Falsche Patientenpopulation
(377)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953561	A1 Falsche Patientenpopulation
(378)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968940	A1 Falsche Patientenpopulation
(379)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994953	A5 Falscher Studientyp
(380)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOCs in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999087	A1 Falsche Patientenpopulation
(381)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000179	A1 Falsche Patientenpopulation
(382)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006848	A1 Falsche Patientenpopulation
(383)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630	A1 Falsche Patientenpopulation
(384)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046953	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(385)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047473	A1 Falsche Patientengruppe
(386)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050554	A1 Falsche Patientengruppe
(387)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050814	A1 Falsche Patientengruppe
(388)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074318	A1 Falsche Patientengruppe
(389)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076554	A1 Falsche Patientengruppe
(390)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658	A1 Falsche Patientengruppe
(391)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135769	A1 Falsche Patientengruppe
(392)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136406	A1 Falsche Patientengruppe
(393)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(394)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404	A1 Falsche Patientenpopulation
(395)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150706	A1 Falsche Patientenpopulation
(396)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152565	A1 Falsche Patientenpopulation
(397)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158883	A1 Falsche Patientenpopulation
(398)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164	A1 Falsche Patientenpopulation
(399)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177	A1 Falsche Patientenpopulation
(400)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169738	A1 Falsche Patientenpopulation
(401)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169764	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(402)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169777	A1 Falsche Patientengruppe
(403)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169790	A1 Falsche Patientengruppe
(404)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03174405	A1 Falsche Patientengruppe
(405)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175666	A1 Falsche Patientengruppe
(406)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for Neuroendocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179410	A1 Falsche Patientengruppe
(407)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Metastatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326	A1 Falsche Patientengruppe
(408)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197571	A2 Falsche Intervention
(409)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197584	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(410)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587	A1 Falsche Patientengruppe
(411)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217747	A1 Falsche Patientengruppe
(412)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	A2 Falsche Intervention
(413)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244176	A1 Falsche Patientengruppe
(414)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938	A5 Falscher Studientyp
(415)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258398	A1 Falsche Patientengruppe
(416)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260023	A5 Falscher Studientyp
(417)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267836	A1 Falsche Patientengruppe
(418)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03268057	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(419)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270176	A5 Falscher Studientyp
(420)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372	A1 Falsche Patientengruppe
(421)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379	A1 Falsche Patientengruppe
(422)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405	A1 Falsche Patientengruppe
(423)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288350	A1 Falsche Patientengruppe
(424)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289533	A1 Falsche Patientengruppe
(425)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291314	A1 Falsche Patientengruppe
(426)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299660	A1 Falsche Patientengruppe
(427)	NCT03312114	Anti-PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312114	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(428)	NCT03317496	Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317496	A5 Falscher Studientyp
(429)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324282	A1 Falsche Patientenpopulation
(430)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329248	A1 Falsche Patientenpopulation
(431)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330405	A5 Falscher Studientyp
(432)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341806	A1 Falsche Patientenpopulation
(433)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341845	A1 Falsche Patientenpopulation
(434)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344172	A1 Falsche Patientenpopulation
(435)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934	A1 Falsche Patientenpopulation
(436)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357757	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(437)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929	A5 Falscher Studientyp
(438)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387085	A1 Falsche Patientenpopulation
(439)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387098	A1 Falsche Patientenpopulation
(440)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387111	A1 Falsche Patientenpopulation
(441)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389126	A1 Falsche Patientenpopulation
(442)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296	A1 Falsche Patientenpopulation
(443)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390595	A2 Falsche Intervention
(444)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391479	A1 Falsche Patientenpopulation
(445)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395873	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(446)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399552	A1 Falsche Patientengruppe
(447)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403777	A1 Falsche Patientengruppe
(448)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409458	A5 Falscher Studientyp
(449)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414658	A1 Falsche Patientengruppe
(450)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439501	A1 Falsche Patientengruppe
(451)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567	A1 Falsche Patientengruppe
(452)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451825	A1 Falsche Patientengruppe
(453)	NCT03472560	A Study of Avelumab in Combination With Axitinib In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Urothelial Cancer (Javelin Medley VEGF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560	A5 Falscher Studientyp
(454)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475953	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(455)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481920	A1 Falsche Patientenpopulation
(456)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483883	A1 Falsche Patientenpopulation
(457)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490292	A1 Falsche Patientenpopulation
(458)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345	A5 Falscher Studientyp
(459)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494322	A1 Falsche Patientenpopulation
(460)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498196	A5 Falscher Studientyp
(461)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498378	A1 Falsche Patientenpopulation
(462)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502681	A5 Falscher Studientyp
(463)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503786	A1 Falsche Patientenpopulation
(464)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512834	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(465)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer ⁴ (PINNACLE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514719	A1 Falsche Patientengruppe
(466)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390	A4 Keine relevanten Endpunkte
(467)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536780	A1 Falsche Patientengruppe
(468)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554109	A1 Falsche Patientengruppe
(469)	NCT03558139	Trial of Magrolimab (Hu5F9-G4) in Combination With Avelumab in Solid Tumor Participants and Checkpoint-Inhibitor-Naive Ovarian Cancer Participants Who Progress Within 6 Months of Prior Platinum Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558139	A1 Falsche Patientengruppe
(470)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563144	A1 Falsche Patientengruppe
(471)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563157	A1 Falsche Patientengruppe
(472)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563170	A1 Falsche Patientengruppe
(473)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568097	A1 Falsche Patientengruppe
(474)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573648	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(475)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574649	A1 Falsche Patientengruppe
(476)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575013	A5 Falscher Studientyp
(477)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586869	A1 Falsche Patientengruppe
(478)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608046	A1 Falsche Patientengruppe
(479)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617666	A1 Falsche Patientengruppe
(480)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617913	A2 Falsche Intervention
(481)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636503	A1 Falsche Patientengruppe
(482)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637491	A2 Falsche Intervention
(483)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647423	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(484)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674424	A1 Falsche Patientengruppe
(485)	NCT03699384	Safety and Clinical Activity Study of Combination Azacitidine and Avelumab in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Minimal Residual Disease (MRD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699384	A1 Falsche Patientengruppe
(486)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704467	A1 Falsche Patientengruppe
(487)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707808	A2 Falsche Intervention
(488)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717155	A1 Falsche Patientengruppe
(489)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719768	A1 Falsche Patientengruppe
(490)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724890	A2 Falsche Intervention
(491)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721	A1 Falsche Patientengruppe
(492)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744793	A5 Falscher Studientyp
(493)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747419	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(494)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484	A1 Falsche Patientengruppe
(495)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03750071	A1 Falsche Patientengruppe
(496)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455	A1 Falsche Patientengruppe
(497)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774901	A1 Falsche Patientengruppe
(498)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783936	A1 Falsche Patientengruppe
(499)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794596	A1 Falsche Patientengruppe
(500)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800953	A1 Falsche Patientengruppe
(501)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immune Response in Gastrointestinal Cancers (EMERGE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812796	A1 Falsche Patientengruppe
(502)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815643	A5 Falscher Studientyp

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(503)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826589	A1 Falsche Patientengruppe
(504)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827044	A1 Falsche Patientengruppe
(505)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844763	A1 Falsche Patientengruppe
(506)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853317	A1 Falsche Patientengruppe
(507)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854799	A1 Falsche Patientengruppe
(508)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861403	A2 Falsche Intervention
(509)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238	A5 Falscher Studientyp
(510)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642	A2 Falsche Intervention
(511)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACCine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03893903	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(512)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-5) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905135	A1 Falsche Patientengruppe
(513)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03910439	A1 Falsche Patientengruppe
(514)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405	A2 Falsche Intervention
(515)	NCT03941262	Safety of SNK01 in Subjects With Pathologically Confirmed Metastatic and/or Unresectable Cancer Refractory to Conventional Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941262	A2 Falsche Intervention
(516)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944252	A1 Falsche Patientengruppe
(517)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944941	A1 Falsche Patientengruppe
(518)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362	A2 Falsche Intervention
(519)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964532	A1 Falsche Patientengruppe
(520)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03966118	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(521)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971409	A1 Falsche Patientengruppe
(522)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979131	A1 Falsche Patientengruppe
(523)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03990571	A1 Falsche Patientengruppe
(524)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442	A2 Falsche Intervention
(525)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204	A2 Falsche Intervention
(526)	NCT04065555	Intratatumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065555	A1 Falsche Patientengruppe
(527)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068194	A2 Falsche Intervention
(528)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(529)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071236	A1 Falsche Patientenpopulation
(530)	NCT04150562	Avelumab (Bavencio) With IL-15 in Subjects With Clear-Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150562	A1 Falsche Patientenpopulation
(531)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173507	A1 Falsche Patientenpopulation
(532)	NCT04188119	A Proof of Concept Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188119	A1 Falsche Patientenpopulation
(533)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215146	A1 Falsche Patientenpopulation
(534)	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: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216316	A1 Falsche Patientenpopulation
(535)	NCT04242238	Study of DCC-3014 in Combination With Avelumab in Patients With Advanced or Metastatic Sarcomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04242238	A1 Falsche Patientenpopulation
(536)	NCT04258956	A Study of Avelumab In Combination With Axitinib in Patients With Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor After Failure of Standard Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04258956	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(537)	NCT04261855	Targeted Therapy and Avelumab in Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261855	A1 Falsche Patientengruppe
(538)	NCT04266912	Avelumab and M6620 for the Treatment of DDR Deficient Metastatic or Unresectable Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266912	A2 Falsche Intervention
(539)	NCT04291885	Immunotherapy Adjuvant Trial in Patients With Stage I-III Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291885	A1 Falsche Patientengruppe
(540)	NCT04322643	Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy In Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322643	A5 Falscher Studientyp
(541)	NCT04341181	ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04341181	A4 Keine relevanten Endpunkte
(542)	NCT04360941	PAveMenT: Palbociclib and Avelumab in Metastatic AR+ Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04360941	A1 Falsche Patientengruppe
(543)	NCT04387084	Short-term Fasting Prior to PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy for of Advanced or Metastatic Skin Malignancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04387084	A1 Falsche Patientengruppe
(544)	NCT04393753	Domatinostat in Combination With Avelumab in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Progressing on Anti-PD-(L)1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393753	A1 Falsche Patientengruppe
(545)	NCT04396223	Avelumab and Methotrexate in in Low-risk Gestational Trophoblastic Neoplasias as First Line Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396223	A1 Falsche Patientengruppe
(546)	NCT04504552	Immune Checkpoint Inhibitor In High Risk Oral Premalignant Lesions. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04504552	A1 Falsche Patientengruppe

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(547)	NCT04513951	AVELUMAB and CETUXIMAB and mFOLFOXIRI as Initial Therapy for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513951	A1 Falsche Patientenpopulation
(548)	NCT04551885	FT516 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551885	A2 Falsche Intervention
(549)	NCT04555603	Axitinib Therapy Management Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04555603	A5 Falscher Studientyp
(550)	NCT04561336	Avelumab Plus Cetuximab in Pre-treated RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04561336	A1 Falsche Patientenpopulation
(551)	NCT04562441	NPC - AXEL Study : Axitinib-Avelumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562441	A5 Falscher Studientyp
(552)	NCT04571632	Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04571632	A1 Falsche Patientenpopulation
(553)	NCT04601402	GEN-001 (Live Biotherapeutic Product) and Avelumab Combination Study for Patients With Solid Tumors Who Have Progressed on Anti-PD-(L)1 Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04601402	A2 Falsche Intervention
(554)	NCT04637594	Trying to Find the Correct Length of Treatment With Immune Checkpoint Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637594	A3 Falsche Vergleichstherapie
(555)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16	A1 Falsche Patientenpopulation

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
(556)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-15	A1 Falsche Patientpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 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 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Bladder 100

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Nachweis der Überlegenheit von Avelumab + BSC als Erstlinien-Erhaltungstherapie im Vergleich zu BSC als Monotherapie im OS bei Erwachsenen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; dies bei 1) PD-L1-positive Patienten und 2) allen randomisierten Patienten.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von PFS zwischen Avelumab + BSC und BSC als Monotherapie bei Population 1) und 2) • Auswertung der Antitumoraktivität von Avelumab + BSC und BSC als Monotherapie gemäß RECIST Version 1.1 bei Population 1) und 2) • Beurteilung der allgemeinen Sicherheit von Avelumab + BSC und BSC als Monotherapie • Beurteilung der PK von Avelumab in Population 1) und 2) • Beurteilung der Immunogenität von Avelumab in Population 1) und 2) • Erfassung potenziell Avelumab-sensibler oder -resistenter prädiktiver Biomarker in Population 1) und 2) • Beurteilung des Effekts von Avelumab + BSC und BSC als Monotherapie auf PRO in Population 1) und 2) <p><u>Hypothesen:</u> Folgende Hypothese soll hinsichtlich des primären Studienziels für Population 1) und 2) geprüft werden:</p> $H_0: HR_{OS} \geq 1 \text{ vs. } H_1: HR_{OS} < 1$ <p>wobei HR_{OS} das HR (Interventionsarm vs. Kontrollarm) für das OS darstellt.</p> <p>Der Fehler erster Art wird insgesamt auf einem Niveau (einseitiger Test) von 0,025 fixiert, indem für PD-L1-positive Patienten $\alpha=0,01$ und für alle randomisierten Patienten $\alpha=0,015$ gesetzt wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (Avelumab + BSC vs. BSC) und stratifiziert nach bestem Ansprechen auf die Induktionschemotherapie in der Erstlinie (CR oder PR vs. SD) und Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie (viszeral vs. nicht-viszeral).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das finale Studienprotokoll ist auf den 29. Oktober 2015 datiert. Insgesamt wurden fünf Änderungen des Studienprotokolls vorgenommen.</p> <p><u>Zusammenfassung der Änderungen 1 bis 4 vom 17. Dezember 2015, 24. März 2016, 19. Dezember 2016 und 28. März 2019:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Vorbehandlung zur Milderung von infusionsbedingten Reaktionen unter Avelumab • Hinzunahme des BICR zur Prüfarztbewertung des Krankheitsverlaufes • Entfernen des Bedarfs für eine zentrale Eignungsbewertung des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie • Hinzunahme folgender Anforderungen aufgrund der Forderungen der FDA, den Nutzen von Serum-Troponin-Messungen zur Früherkennung von Myokarditis zu beurteilen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verpflichtende Messung des Herztroponinspiegels zum Zeitpunkt des Screenings, zu jeder Visite bis Tag 1 des vierten Zyklus und wenn klinisch induziert ○ Management-Richtlinien für Myokarditis • Klarstellung, dass die Erstlinienchemotherapie nicht weniger als vier und nicht mehr als zehn Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein muss • Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurden die Daten für die Subgruppen Nordamerika (4,9%) und Rest der Welt (4,4%) nicht gepoolt, da sie fast 5% der Patienten ausmachen und/oder als klinisch bedeutsame Subgruppen angesehen werden • Für die Subgruppenanalyse nach Erstlinienchemotherapie wurde die zusätzliche Subgruppen Gemcitabin + Carboplatin/Cisplatin aufgenommen, da über 5% der randomisierten Patienten alle drei Wirkstoffe bekamen • Patienten des Kontrollarms, die Tag 1 des ersten Zyklus nicht absolviert haben, aber nachfolgende Visiten vor EOT durchlaufen, werden ebenfalls im Safety Analysis Set berücksichtigt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Änderung 5 vom 13. Februar 2020:</u></p> <p>Bei der präspezifizierten Interimanalyse zeigte sich für Population 1) und 2) eine signifikante Überlegenheit von Avelumab + BSC gegenüber BSC als Monotherapie. Basierend auf diesem Ergebnis, dürfen progressionsfrei Patienten des Kontrollarms in den Interventionsarm wechseln.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose: <ol style="list-style-type: none"> a. Histologisch bestätigtes inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom b. Dokumentierte Erkrankung im Stadium IV (nach TNM) zu Beginn der Erstlinienchemotherapie c. Messbare Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 vor dem Beginn der Erstlinienchemotherapie 2. Vorangegangene Erstlinienchemotherapie muss aus mindestens vier und maximal sechs Zyklen mit ausschließlich Gemcitabin + Cisplatin und/oder Gemcitabin + Carboplatin bestehen <ol style="list-style-type: none"> a. Die letzte Dosis der Erstlinienchemotherapie muss vor mindestens vier Wochen und bis maximal zehn Wochen vor der Randomisierung verabreicht worden sein 3. Patienten ohne fortschreitende Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 (d. h. mit anhaltendem CR, PR oder SD) nach vier bis sechs Zyklen einer Erstlinienchemotherapie <ol style="list-style-type: none"> a. Die Einschätzung erfolgt basierend auf radiologischen Untersuchungen (CT/MRI-Scans) vor und nach der Chemotherapie durch den Prüfarzt 4. Bereitstellung eines aktuellen FFPE-Tumorgewebeblocks (oder eines Unterabschnitts davon) aus der aktuellsten primären oder metastatischen Tumorbiopsie oder einer Resektion, die vor der Erstlinienchemotherapie, jedoch innerhalb von 24 Monaten vor der Randomisierung ohne eingreifende systemische Anti-Krebs-Therapie durchgeführt wurde. Kann kein FFPE-Gewebeblock bereitgestellt werden, werden 15 (mindestens zehn) frisch geschnittene Proben verwendet. Sind keine passenden Gewebeproben verfügbar, muss eine de novo Biopsie (Kern- oder Exzisionsnadel) vor Randomisierung durchgeführt werden; Tumorgewebe aus zytologischen Proben (z. B. Feinnadelaspiration, inkl. FFPE-Zellpelletmaterial) oder Knochenmetastasen sind nicht akzeptabel 5. Vorliegen einer persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung, aus der hervorgeht, dass der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient (oder ein gesetzlich rechtmäßiger Vertreter) über alle Aspekte der klinischen Studie informiert wurde</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Patient ist willens und in der Lage die geplanten Visiten, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und weitere Studienmaßnahmen zu befolgen 7. Alter ≥ 18 Jahre; in Japan: Alter ≥ 20 Jahre 8. Geschätzte Lebenserwartung ≥ 3 Monate 9. ECOG-PS 0 oder 1 10. Ausreichende Knochenmarksfunktion gemäß folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ oder $\geq 1.5 \times 10^9/l$ b. Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ oder $\geq 100 \times 10^9/l$ c. Hämoglobin ≥ 9 g/dl (Transfusion erlaubt) 11. Ausreichende Nierenfunktion definiert durch geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min gemäß Cockcroft-Gault-Formel, 24-Stunden-Urinsammlung für Kreatinin-Clearance oder nach der lokalen Standardmethode. 12. Ausreichende Leberfunktion gemäß folgender Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x ULN b. AST und ALT $\leq 2,5$ x ULN oder AST und ALT ≤ 5 x ULN bei Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen 13. Gebärfähige Frauen müssen zum Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen 14. Weibliche, gebärfähige Patienten müssen sich bereit erklären, für die Dauer der Studie und für mindestens 30 Tage nach EOT eine effektive Verhütungsmethode zu verwenden <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten deren Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 während oder nach der Erstlinienchemotherapie des Urothelkarzinoms fortgeschritten ist 2. Vorgegangene adjuvante oder neoadjuvante, systemische Therapie innerhalb von 12 Monate vor Randomisierung 3. Vorgegangene Immuntherapie mit IL-2, IFN-α, oder einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137, oder CTLA-4 Antikörper (einschließlich Ipilimumab) oder anderen Antikörpern oder jegliche andere Antikörper, die auf die T-Zell-Co-Stimulation oder Immunkontrollpfade abzielen 4. Größere Operationen ≤ 4 Wochen oder größere Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung. Eine palliative Strahlentherapie ist zulässig, wenn sie mindestens 48 Stunden vor Randomisierung durchgeführt wurde 5. Patienten mit bekannten, symptomatischen Hirnmetastasen, die eine Behandlung mit Steroiden benötigen. Patienten mit zuvor diagnostizierten Hirnmetastasen sind zulässig, wenn sie ihre Behandlung abgeschlossen haben, sich vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung von den akuten Auswirkungen der Strahlentherapie oder Operation erholt haben, die Kortikosteroidbehandlung der Metastasen seit mindestens vier Wochen eingestellt wurde und sie neurologisch stabil sind</p> <p>6. Durch eine Vortherapie bedingte persistierende Toxizität >NCI-CTCAE-Grad 1; Alopezie, sensorische Neuropathie Grad ≤ 2 sowie andere UE Grade ≤ 2, die nach Ansicht des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko darstellen, sind akzeptabel</p> <p>7. Diagnose anderer Malignome innerhalb von fünf Jahren vor Randomisierung. Davon ausgenommen sind: angemessen behandelte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Karzinome in situ der Brust oder des Gebärmutterhalses, Prostatakrebs (Gleason-Grad ≤ 6) unter Beobachtung und ohne geplante Behandlungseingriffe oder Prostatakrebs der angemessen mittels Prostatektomie oder Strahlentherapie behandelt wurde und gegenwärtig keine Anzeichen von Erkrankung oder Symptomen aufzeigt</p> <p>8. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparaten innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung, Beobachtungsstudien sind akzeptiert</p> <p>9. Aktive Autoimmunerkrankung, die sich bei der Einnahme eines immunstimulierenden Agenten verschlechtern könnte. Patienten mit Typ-I-Diabetes, Vitiligo, Psoriasis oder Hypothyreose oder Hyperthyreose, bei denen keine immunsuppressive Behandlung benötigt wurde, sind geeignet</p> <p>10. Klinisch signifikante (z.B. aktive) kardiovaskuläre Erkrankungen: Schlaganfall (<6 Monate vor der Einschreibung), Herzinfarkt (<6 Monate vor der Einschreibung), instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz (\geqNew York Heart Association Classification Class II) oder ernsthafte, behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen</p> <p>11. Aktive Infektionen, die eine systematische Therapie erfordern</p> <p>12. Bekannte schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber monoklonale Antikörper (Grad ≥ 3), eine Vorgeschichte von Anaphylaxie oder unkontrolliertem Asthma (d. h. drei oder mehr Merkmale der Asthmasymptomkontrolle gemäß Global Initiative for Asthma 2015)</p> <p>13. Bekannte oder mutmaßliche Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder einer der Arzneistoffkomponenten</p> <p>14. Gegenwärtige oder vorangegangene Einnahme immunsuppressiver Medikamente innerhalb von sieben Tagen vor Randomisierung; davon ausgenommen sind:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Intranasale, inhalierte, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen b. Systemische Kortikosteroide bei physiologischer Dosierung ≤ 10 mg/Tag von Prednison oder Äquivalent c. Steroide zur Vorbehandlung von Hypersensitivitätsreaktionen <p>15. Diagnose einer vorhergegangenen Immunsuffizienz oder Organtransplantation mit benötigter Immunsuffizienztherapie.</p> <p>16. Positiver Test auf HIV-Infektion oder bekannte AIDS Erkrankung.</p> <p>17. HBV- oder HCV-Infektion zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>18. Impfungen innerhalb von vier Wochen vor der ersten der Studienmedikation sowie während der Studie sind mit Ausnahme von inaktivierten Impfstoffen nicht zulässig</p> <p>19. Patienten, die als Studienpersonal direkt mit der Durchführung der Studie zu tun haben sowie deren Angehörige, Zentrumsmitarbeiter, welche durch einen der Prüfer betreut werden, sowie Patienten, die Mitarbeiter von Pfizer sind, die direkt mit der Durchführung der Studie zu tun haben</p> <p>20. Schwangere Frauen, stillende Frauen und gebärfähige Frauen, die für den Studienzeitraum und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats keine effektive Verhütungsmaßnahme verwenden wollen oder können.</p> <p>21. Weitere schwere akute oder chronische Krankheiten einschließlich Kolitis, entzündlicher Darmerkrankungen, Pneumonitis und pulmonale Fibrose sowie psychiatrischer Erkrankungen einschließlich aktueller (innerhalb des letzten Jahres) oder anhaltender suizidaler Gedanken oder suizidalen Verhaltens oder Abweichungen der Laborwerte, die das Risiko, das mit der Teilnahme an der Prüfung oder der Verabreichung der Prüfmedikation verbunden ist, erhöhen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen können und aufgrund derer laut Einschätzung des Prüfarztes die Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet sind</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 197 Zentren in 29 Ländern durchgeführt: ARG, AUS, BEL, BRA, CAN, CZE, DNK, ESP, FRA, GBR, GRC, HKG, HUN, IND, ISR, ITA, JPN, KOR, MEX, NLD, NOR, NZL, POL, PRT, RUS, SRB, SWE, TWN, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsarm:</u> Avelumab 10 mg pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht in einer einstündigen Infusion alle zwei Wochen.</p> <p><u>Kontrollarm:</u> BSC gemäß den aktuellen Behandlungspraktiken des jeweiligen Studienzentrums und der individuellen Bedürfnissen der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten; darin sind u. a. enthalten: Antibiotikabehandlungen, Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen, Behandlung von Stoffwechselstörungen, optimale Symptomkontrolle und Schmerzbehandlung (einschließlich Strahlentherapie). BSC beinhaltet keine aktive Anti-Tumor-Therapie, wobei eine lokale Bestrahlung isolierter Läsionen sowie operative Intervention mit palliativer Absicht zulässig ist.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> OS</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit: UE • PFS gemäß RECIST Version 1.1 nach BICR-Bewertung • PFS nach Prüfarztbewertung • Tumoransprechen gemäß RECIST Version 1.1 nach BICR-Bewertung • PRO: NFBISI-18, EQ-5D • Pharmakokinetik-Parameter: c_{max} und c_{trough} von Avelumab • Immunogenität: Anti-Wirkstoff Antikörper gegen Avelumab • Biomarker: Biomarker im Tumorgewebe, inkl. PD-L1-Expression und CD8⁺ T-Lymphozyten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Fallzahlplanungen wurden folgende Annahmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten unter einer Therapie mit BSC nach Erstlinienchemotherapie beträgt das mediane OS 12 Monate • Für Patienten unter einer Therapie mit Avelumab + BSC nach Erstlinienchemotherapie beträgt das mediane OS 17,1 Monate • Für PD-L1-positive Patienten unter einer Therapie mit Avelumab + BSC nach Erstlinienchemotherapie beträgt das mediane OS 18,5 Monate <p>Korrespondierend dazu lagen die Annahmen für das HR damit bei 0,7 für alle randomisierten Patienten bzw. bei 0,65 für PD-L1-positive Patienten. Zudem wurde von einer Drop-out-Rate von 5% für OS in beiden Studienarmen ausgegangen. Außerdem wurde angenommen, dass mindestens 50% aller randomisierten Patienten PD-L1-positiv sein würden.</p> <p>Unter Verwendung eines einseitigen Log Rank-Tests zum Signifikanzniveau von 0,015 und Berücksichtigung eines zweistufigen gruppensequenziellen Designs werden für OS in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Population aller randomisierten Patienten 425 Ereignisse benötigt um eine Power von 93% zu erreichen.</p> <p>Unter Verwendung des gleichen Verfahrens zum Signifikanzniveau von 0,01 werden für OS in der Population der PD-L1-positiven Patienten 219 Ereignisse benötigt um eine Power von 80% zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimanalyse wurde für den Zeitpunkt nach Randomisierung aller Patienten und Auftreten von 315 OS-Ereignissen bei allen randomisierten Patienten (74%) und 146 OS-Ereignissen bei PD-L1-positiven Patienten (ca. 66,7%) geplant.</p> <p>Die primäre Analyse ist für den Zeitpunkt mindestens 12 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten und nach Auftreten von mindestens 425 OS-Ereignissen bei allen randomisierten Patienten und mindestens 219 OS-Ereignissen bei PD-L1-positiven Patienten geplant.</p> <p>Um den Fehler erster Art zu bewahren, wird für die Interimanalyse ein Anteil des Alphas ausgegeben und bei der finalen Analyse berücksichtigt (für den Fall, dass die Interimanalyse nach genau der geplanten Anzahl an OS-Ereignissen stattfindet, wird ein Niveau von 0,005 für alle randomisierten Patienten und 0,002 für PD-L1-positive Patienten verwendet). Das Signifikanzniveau für die Interimanalyse und die finale Analyse des OS wird mithilfe des Lan-DeMets-Verfahrens mit einer O'Brien-Fleming-Stopping-Boundary bestimmt.</p> <p>Überschreitet die Z-Statistik für OS die kritische Efficacy-Boundary wird von einer statistisch signifikanten Überlegenheit des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm ausgegangen. Überschreitet die Z-Statistik für OS die kritische Futility-Boundary nicht, kann die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit gestoppt werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte über ein IRT-System (IWR).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Avelumab + BSC) und den Kontrollarm (BSC) randomisiert.</p> <p>Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach bestem Ansprechen auf die Induktionstherapie in der Erstlinie (CR oder PR vs. SD) und nach Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie (viszeral vs. nicht-viszeral).</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Zuteilung erfolgte zentral über alle Zentren über ein validiertes IRT-System. Randomisierungsnummer und die Behandlung wurden den Patienten durch ein zentrales Computersystem verdeckt zugewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch das Personal der jeweiligen Studienzentren durch Eingabe der benötigten Informationen in das IRT-System durchgeführt. Das IRT-System weist nach der Eingabe einem der beiden Studienarme zu und generiert eine Patientenummer. Die Behandlung startete spätestens 3 Tage nach der Randomisierung des Patienten.
11	Verblindung	Siehe unten.
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein: Keine Verblindung der Patienten b) Nein: Keine Verblindung des Personals im Zentrum c) Ja: Der BICR, welcher die sekundären Zielgrößen PFS und Tumoransprechen beurteilt, war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	Siehe unten.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Vergleich der beiden Studienarme anhand eines einseitigen, stratifizierten Log-Rank-Tests. Der Behandlungseffekt wird als HR aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell geschätzt. Zusätzlich werden deskriptive Kaplan-Meier-Analysen berichtet <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (BICR-Bewertung): Analog zur Analyse des primären Endpunkts • PFS (Prüfarztbewertung): Analog zur Analyse des primären Endpunkts • Tumoransprechen: einseitiger, stratifizierter CMH-Test • Krankheitskontrolle: deskriptive Analyse • Dauer des Tumoransprechens: deskriptive Kaplan-Meier-Analysen • Zeit bis zum Tumoransprechen: deskriptive Analyse • Zusammenfassung der Verträglichkeitsendpunkte mittels deskriptiver Statistik: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE jeglichen Grads ○ UE mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Schwerwiegende UE ○ Zum Therapieabbruch führende UE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Dosismodifikation oder Dosisunterbrechung ○ UE, die auf die Therapie zurückzuführen sind ● PRO: <ul style="list-style-type: none"> ○ DRS-P: Zeit bis zur Verschlechterung ○ NFBISI-18, EQ-5D: Analyse der kontinuierlichen Endpunkte mit einem gemischten Modell mit zufälligen Effekten. <p><u>Analysepopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● FAS (primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte): alle randomisierten Patienten; Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung ● Safety Analysis Set (Analysepopulation für die Verträglichkeitsendpunkte): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten haben (Interventionsarm) oder Tag 1 des ersten Zyklus abgeschlossen haben (Kontrollarm); Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention ● PP-Population: alle Patienten aus dem FAS, die keine Protokollverletzung aufweisen ● Weitere Analysepopulationen: Pharmakokinetik-Analysepopulation, Biomarker-Analysepopulation, Immunogenität-Analysepopulation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● OS: Wiederholung der primären Analyse basierend auf der PP-Population, mit einem nicht stratifiziertem Modell und unter Verwendung der Stratifizierung nach CRF-Angabe ● DRS-P: Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung unter Anwendung abweichender Schwellenwerte <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Subgruppenanalysen gemäß folgenden Faktoren waren für OS, PFS und Endpunkte zum Tumoransprechen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ansprechverhalten (CR oder PR vs. SD) ○ Lokalisation der Metastasen (viszeral vs. nicht-viszeral) ● Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) ● Geschlecht (männlich vs. weiblich) ● Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. andere) ● Ethnie (hispanisch vs. nicht hispanisch) ● Alternative Einteilung der geografischen Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. restliche Länder) ● PD-L1-Status zur Baseline (positiv vs. negativ)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> • Erstlinienchemotherapie Schema (Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Carboplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin/ Carboplatin) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥ 1) • Kreatinin-Clearance zu Baseline (<60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min) • Leberläsion zu Baseline (ja vs. nein) • Lungenläsion zu Baseline (ja vs. nein) 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table> <thead> <tr> <th></th> <th>Avelumab +BSC</th> <th>BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert</td> <td>N=350</td> <td>N=350</td> </tr> <tr> <td>b) Korrekt behandelt</td> <td>N=344</td> <td>N=345</td> </tr> <tr> <td>c) Analysiert (FAS)</td> <td>N=350</td> <td>N=350</td> </tr> </tbody> </table>		Avelumab +BSC	BSC	a) Randomisiert	N=350	N=350	b) Korrekt behandelt	N=344	N=345	c) Analysiert (FAS)	N=350	N=350
	Avelumab +BSC	BSC												
a) Randomisiert	N=350	N=350												
b) Korrekt behandelt	N=344	N=345												
c) Analysiert (FAS)	N=350	N=350												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 7												
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten.												
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite des ersten Patienten: 28.04.2016 • Datenschnitt für die Interimanalyse bzw. primäre Analyse des OS: 21.10.2019 • Datenschnitt für das 90 Tage Safety-Update: 19.01.2020 • Erwartetes Studienende: 03.06.2022 												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.												
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; ALT: Alaninaminotransferase; ARG: Argentinien; AST: Aspartataminotransferase; AUS: Australien; BEL: Belgien; BICR: Blinded Independent Central Review; BRA: Brasilien; BSC: Best Supportive Care; CAN: Kanada; CD: Cluster of Differentiation; c_{max}: Maximale Plasmakonzentration; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplettes Ansprechen; CRF: Case Report Form; CT: Computertomografie; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; c_{trough}: Minimale Plasmakonzentration; CZE: Tschechien; DNK: Dänemark; DRS-P: Disease Related Symptoms-Physical; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EOT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ESP: Spanien; FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; FFPE: Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe; FRA: Frankreich;</p>														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
GBR: Vereinigtes Königreich; GRC: Griechenland; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HKG: Hong Kong; HR: Hazard Ratio; HUN: Ungarn; IFN- α : Interferon-alpha; IL-2: Interleukin 2; IND: Indien; IRT: Interactive Response Technology; ISR: Israel; ITA: Italien; IWR: Interactive Web Response MRI: Magnetresonanztomografie; JPN: Japan; KOR: Korea; MEX: Mexiko; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; NLD: Niederlande; NOR: Norwegen; NZL: Neuseeland; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PD-L1/2: Programmierter Zelltod-Ligand 1/2; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; POL: Polen; PP: Per Protocol; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PRT: Portugal; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RUS: Russland; SD: Stabile Erkrankung; SRB: Serbien; SWE: Schweden; TNM: Tumor-Nodule-Metastases; TWN: Taiwan; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

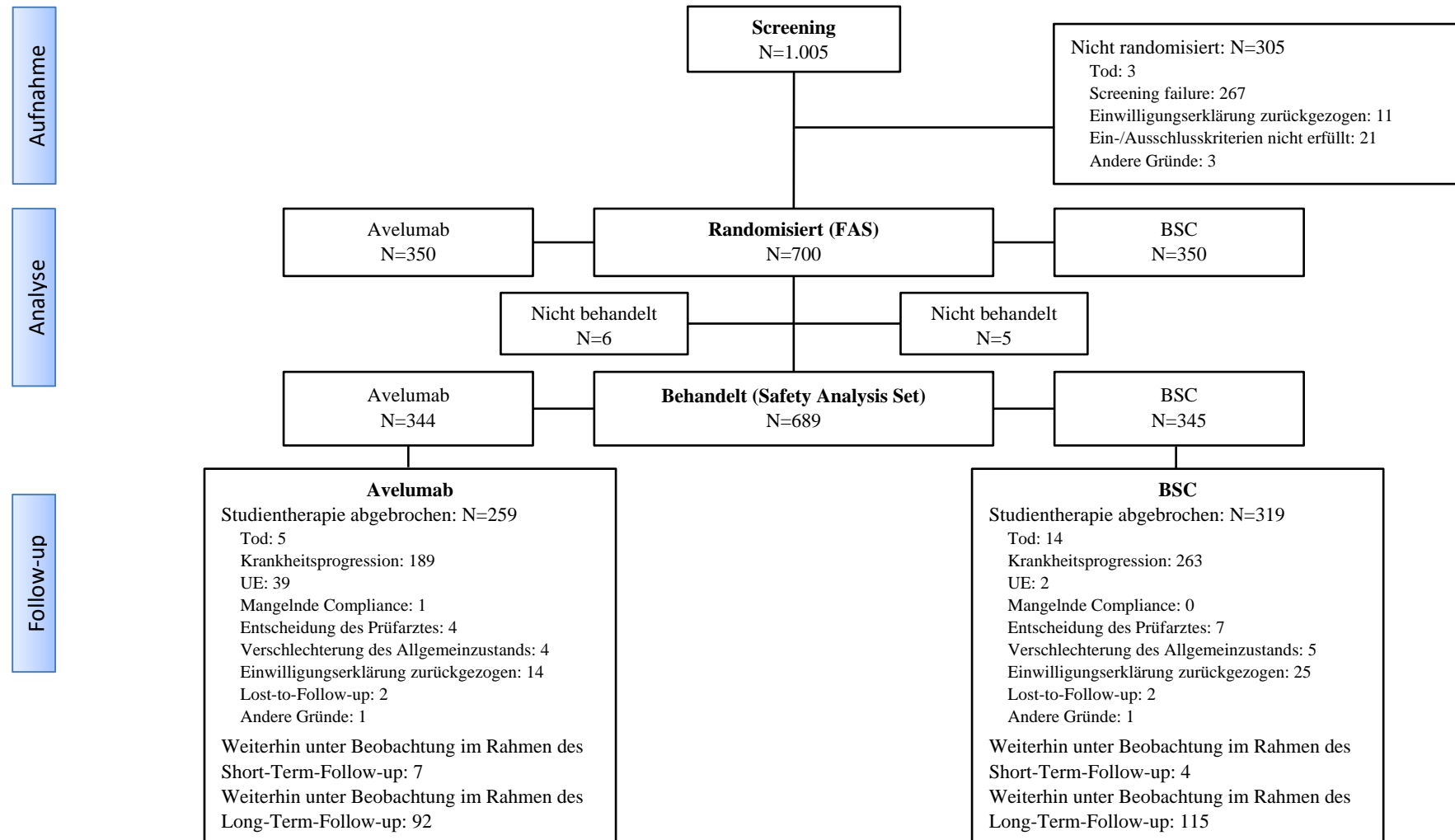


Abbildung 7 (Anhang): Patientenfluss in der Studie JAVELIN Bladder 100
 BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Bladder 100

Studie: 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 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion of First-Line Platinum-Containing Chemotherapy

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie JAVELIN Bladder 100	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesigns ist auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. So wird das Gesamtüberleben aufgrund der klaren und eindeutigen, objektiven Bestimmbarkeit des Endpunkts als unverzerrt betrachtet. Durch die Verwendung eines BICR wird zudem bei der Bewertung des Anti-Tumor-Effekts anhand des Endpunkts Progressionsfreies Überlebens einer Verzerrung vorgebeugt. Da aktuelle Untersuchungen zeigen, dass der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten geringer ist als bislang angenommen, sind auch diese Endpunkte als unverzerrt einzustufen. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit ist aufgrund objektiver und standardisierter Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit des Überlebens ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ungeachtet des offenen Studiendesigns nicht von einer Verzerrung auszugehen. Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts anhand der Standardkriterien nach RECIST Version 1.1 erfolgt in der Studie JAVELIN Bladder 100 zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wird.

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:

Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts bildet durch die Verwendung von RECIST Version 1.1 die international anerkannten Standardkriterien zur Bewertung des Ansprechens und von Progressionen bei soliden Tumoren ab. Die Bewertung anhand dieser Kriterien erfolgt in der Studie JAVELIN Bladder 100 zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wird. Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die EQ-5D VAS stellt eine Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten dar. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet, wobei ein Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen wird. Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, wenngleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs (fehlender Baseline-Wert und/oder keine Folgewerte) im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt jedoch in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 10%.

Endpunkt: DRS-P**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der DRS-P basiert auf einer Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich relevanter Aspekte zur Symptomatik. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet, wobei ein Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen wird. Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, wenngleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs (fehlender Baseline-Wert und/oder keine Folgewerte) im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt jedoch in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 10%.

Endpunkt: NFBISI-18**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der NFBISI-18 basiert auf einer Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich relevanter Aspekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet, wobei ein Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen wird. Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Sets für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, wengleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs (fehlender Baseline-Wert und/oder keine Folgewerte) im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt jedoch in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 10%.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch die Prüfer oder sonstiges an der Erfassung der unerwünschten Ereignisse beteiligtes Studienpersonal unterliegen einer Verblindung. Dennoch wird aufgrund der objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie der Klassifizierung nach NCI-CTCAE Anwendung finden, nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen. Die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse basiert auf dem Safety Analysis Set, das alle Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation umfasst und sich nur geringfügig vom Full Analysis Set unterscheidet, das alle Patienten entsprechend der Randomisierung betrachtet. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Bladder 100

G.1 Definition der infusionsbedingten Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen im Interventionsarm wurden anhand der folgenden beiden Programmchecks identifiziert:

- Das unerwünschte Ereignis weist den PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit oder Typ-I-Allergie auf, sofern der Startzeitpunkt des unerwünschten Ereignisses auf den Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) oder den Tag nach der Infusion fällt (unabhängig vom Enddatum des unerwünschten Ereignisses).
- Das unerwünschte Ereignis weist den PT Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerz oder Urtikaria auf, sofern der Startzeitpunkt des unerwünschten Ereignisses auf den Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) fällt und das Ereignis innerhalb von zwei Tagen wieder vollständig abklang.

Die zu berücksichtigenden PT wurden im Rahmen des Safety-Reviews festgelegt (Liste der Tier 1 AE) und unterliegen im Studienverlauf regelmäßigen Prüfungen [69, 70].

G.2 Definition der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse

Die Identifizierung immunvermittelter unerwünschter Ereignisse erfolgte basierend auf Programmchecks sowie durch einen zusätzlichen medizinischen Review.

Folgende Programmchecks werden nacheinander vorgenommen [69, 70]:

- Der PT ist in der entsprechenden Liste der Tier 1 AE enthalten (siehe Tabelle 4-76).
- Das Startdatum des unerwünschten Ereignisses war nach der ersten Dosis bis 90 Tage nach der letzten Dosis.
- Das unerwünschte Ereignis erforderte eine Behandlung.
- Das unerwünschte Ereignis wurde mit Kortikosteroiden, mit anderen Immunsuppressiva oder mit einer Hormontherapie (nur bei Endokrinopathien) behandelt.
- Es besteht für das unerwünschte Ereignis keine klare alternative Erklärung außer der immunvermittelten Ätiologie und/oder es gab eine Histopathologie/Biopsie, die mit einem immunvermittelten Mechanismus vereinbar war.

Anschließend werden alle Fälle (d. h. die durch die Programmchecks sowie die durch den medizinischen Review ermittelten Fälle), einer weiteren medizinischen Bewertung unterzogen, um endgültig zu entscheiden, ob es sich um immunvermittelte unerwünschte Ereignisse handelte oder nicht.

Tabelle 4-76 (Anhang): PT für die Definition immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Gruppierung	PT
Immunvermittelte Pneumonitis	
Immunvermittelte Pneumonitis	Akute interstitielle Pneumonitis, Autoimmune Lungenerkrankung, Immunvermittelte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis
Immunbedingte Hepatitis	
Immunbedingte Hepatitis	Akutes Leberversagen, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Autoimmune Hepatitis, Arzneimittelbedingter Leberschaden, Leberenzym erhöht, Leberversagen, Leberfunktion anomal, Hepatitis, Akute Hepatitis, Hepatozelluläre Schädigung, Lebertoxizität, Hypertransaminasämie, Immunvermittelte Hepatitis, Lebererkrankung, Leberfunktionstest anomal, Leberfunktionstest erhöht, Leberverletzung, Transaminasen erhöht
Immunbedingte Kolitis	
Immunbedingte Kolitis	Akute hämorrhagische ulzerative Kolitis, Allergische Kolitis, Autoimmune Kolitis, Autoimmune Enteropathie, Kolitis, Colitis cystica profunda, Erosive Kolitis, Kolitis ischämisch, Mikroskopische Kolitis, Psychogene Kolitis, Kolitis ulcerosa, Morbus Crohn, Diarrhö, Diarrhö hämorrhagisch, Diarrhö Neugeborenes, Enteritis, Enterokolitis, Hämorrhagische Enterokolitis, Eosinophile Kolitis, Immunvermittelte Enterokolitis, Entzündliche Darmerkrankung, Nekrotisierende Kolitis, Neutropene Kolitis, Pseudopolyposis, Segmentale divertikuläre Kolitis
Immunbedingte Endokrinopathien	
Nebenniereninsuffizienz	Addisonische Krankheit, Nebennieren-Androgenmangel, Nebennierenatrophie, Nebenniereninsuffizienz, Nebennierensuppression, Nebennierenrindeninsuffizienz akut, Cortisolmangel, Glucocorticoid-Mangel, Aldosteronmangel, Mineralocorticoid-Mangel, Primäre Nebenniereninsuffizienz, Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär, Steroidentzugssyndrom
Funktionsstörung der Hypophyse	Hypophysitis, Hypopituitarismus, Lymphozytäre Hypophysitis
Schilddrüsenerkrankungen: Hyperthyroidismus	Basedow-Krankheit, Thyreotropin im Blut erniedrigt, Hyperthyroidismus, Marine-Lenhart-Syndrom, Primäre Hyperthyreose, Sekundäre Hyperthyreose, Schilddrüsendermopathie, Thyreotoxische Krise, Periodische Paralyse bei Hyperthyreose, Thyroxin erhöht, Toxische Struma, Toxische noduläre Struma
Schilddrüsenerkrankungen: Schilddrüsenunterfunktion	Autoimmune Hypothyreose, Thyreotropin im Blut erhöht, Hypothyreote Struma, Hypothyreose, Immunvermittelte Unterfunktion der Schilddrüse, Myxödem, Primäre Hypothyreose, Sekundäre Hypothyreose, Tertiäre Hypothyreose, Schilddrüsenatrophie, Vorübergehende Hypothyroxinämie bei Frühgeburt
Schilddrüsenerkrankungen: Thyroiditis	Immunthyreoiditis, Immunvermittelte Thyreoiditis, Stumme Thyreoiditis, Schilddrüsenfunktionstest anomal, Thyroiditis, Thyreoiditis akut, Thyroiditis chronisch, Thyreoiditis fibrös chronisch, Thyreoiditis subakut
Diabetes Mellitus Typ 1	Diabetes mellitus, Diabetische Ketoazidose, Hyperglykämie, Latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen, Diabetes mellitus Typ 1

Gruppierung	PT
Hypogonadismus	Hypogonadismus, Hypogonadismus der Frau, Hypogonadismus des Mannes, Late-Onset-Hypogonadismus-Syndrom, Primärer Hypogonadismus, Sekundärer Hypogonadismus
Immunbedingte Myokarditis	
Immunbedingte Myokarditis	Autoimmunmyokarditis, Immunvermittelte Myokarditis, Myokarditis
Immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	
Immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Akute Nierenschädigung, Autoimmune Nephritis, Immunvermittelte Nephritis, Lupusnephritis, Nephritis, Nephritis hämorrhagisch, Perinephritis, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Tubulo-interstitielle Nephritis, Tubulo-interstitielle Nephritis mit Uveitis Syndrom
Immunbedingte Pankreatitis	
Immunbedingte Pankreatitis	Autoimmunpankreatitis, Immunvermittelte Pankreatitis, Pankreatitis, Pankreatitis akut, Pankreatitis nekrotisierend
Immunbedingter Hautausschlag	
Immunbedingte Hautausschlag	Akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Autoimmune Dermatitis, Kutane Vaskulitis, Dermatitis akneiform, Dermatitis bulloes, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis exfoliativa generalisiert, Medikamentenausschlag, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Epidermalnekrose, Erythem, Erythema multiforme, Exfoliativer Hautausschlag, Immunvermittelte Dermatitis, Okulomukokutanes Syndrom, Pemphigoid, Pruritus, Allergischer Pruritus, Ausschlag, Erythematöser Hautausschlag, Makulöser Ausschlag, Ausschlag makulopapulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag pustulös, Hautnekrose, Hautreaktion, Hauttoxizität, Stevens-Johnson-Syndrom, Target-Läsion, Epidermolysis acuta toxica, Toxischer Hautausschlag
Andere immunbedingte unerwünschte Ereignisse	
Enzephalitis	Autoimmune Enzephalopathie, Enzephalitis, Enzephalitis autoimmun, Enzephalopathie, Immunvermittelte Enzephalitis
Guillain-Barré-Syndrom	Autoimmune demyelinisierende Erkrankung, Entmarkung, Guillain-Barré-Syndrom, Miller-Fisher-Syndrom
Myasthenes Syndrom	Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom
Myositis	Autoimmunmyositis, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Immunvermittelte Myositis, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse
Uveitis	Autoimmune Uveitis, Immunvermittelte Uveitis, Iridozyklitis, Iritis, Uveitis, Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit

Gruppierung	PT
Graft-versus-Host-Syndrom	Akute Graft-versus-Host-Erkrankung, Akute Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms, Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, Graft-versus-Host-Syndrom, Graft-versus-Host-Reaktion des Auges, Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Graft-versus-Host-Reaktion der Leber, Graft-versus-Host-Reaktion der Lunge, Kutane Graft-versus-Host-Reaktion
Andere	Anämie aplastisch, Autoimmune Anämie, Autoimmune aplastische Anämie, Autoimmune Arthritis, Autoimmunerkrankung, Autoimmune Erkrankung des Auges, Autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmun-Neuropathie, Autoimmune Neutropenie, Autoimmune Panzytopenie, Autoimmune Perikarditis, Autoimmune Retinopathie, Lupus erythematodes integumentalis, Psoriasiforme Dermatitis, Duodenitis, Erkrankung des Nervus facialis, Gastritis, Hämolytische Anämie, Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis, Parese des Nervus hypoglossus, Parese des III. Hirnnervs, Immunthrombozytopenische Purpura, Immunvermittelte Arthritis, Immunvermittelte Neuropathie, Immunvermittelte Panzytopenie, Parese des IV. Hirnnervs, Meningitis, Myelitis, Perikarditis, Lähmung der peripheren Nerven, Polymyalgia rheumatica, Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Sjogren Syndrom, Abstossung eines soliden Organtransplantats, Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes, Parese des Nervus Trigemini, Vaskulitisches Ulkus, Vaskulitis, Parese des VI. Nervs, Vitiligo
<p>Die zu berücksichtigenden PT wurden im Rahmen des Safety-Reviews festgelegt (Liste der Tier 1 UE) und unterliegen regelmäßigen Prüfungen [70].</p> <p>PT: Preferred Term; UE=Unerwünschtes Ereignis.</p>	

Anhang 4-H: Weitere Analysen

H.1 Gesamtüberleben

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse basierend auf der Per Protocol Population

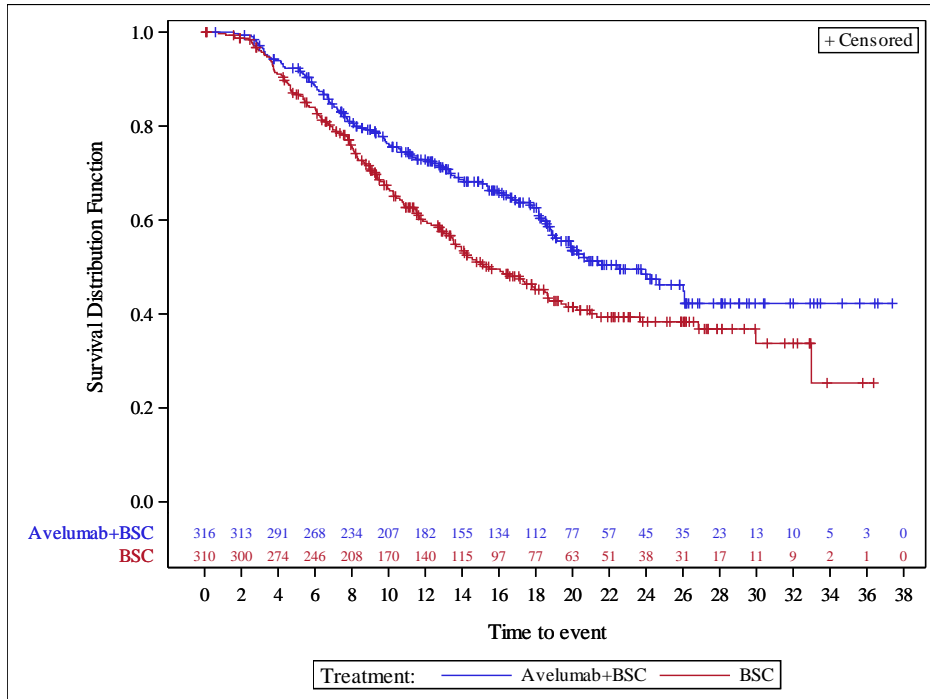


Abbildung 8 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Per Protocol Population)

BSC: Best Supportive Care.

H.2 Progressionsfreies Überleben

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse basierend auf der Prüfarztbewertung

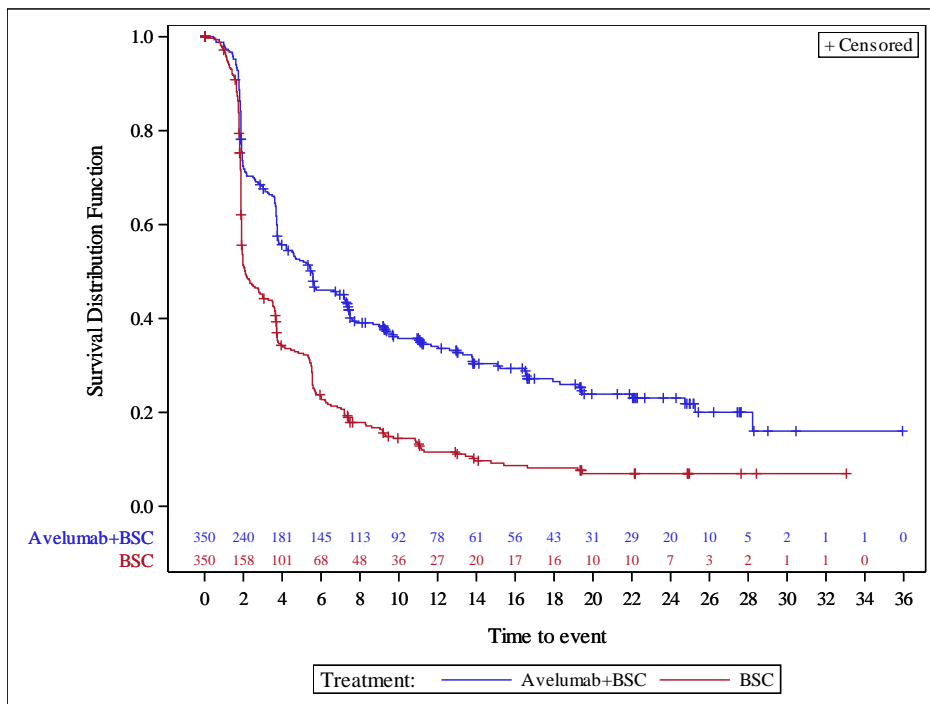


Abbildung 9 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben nach Prüfarztbewertung (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse der Zeit bis zur Folgetherapie

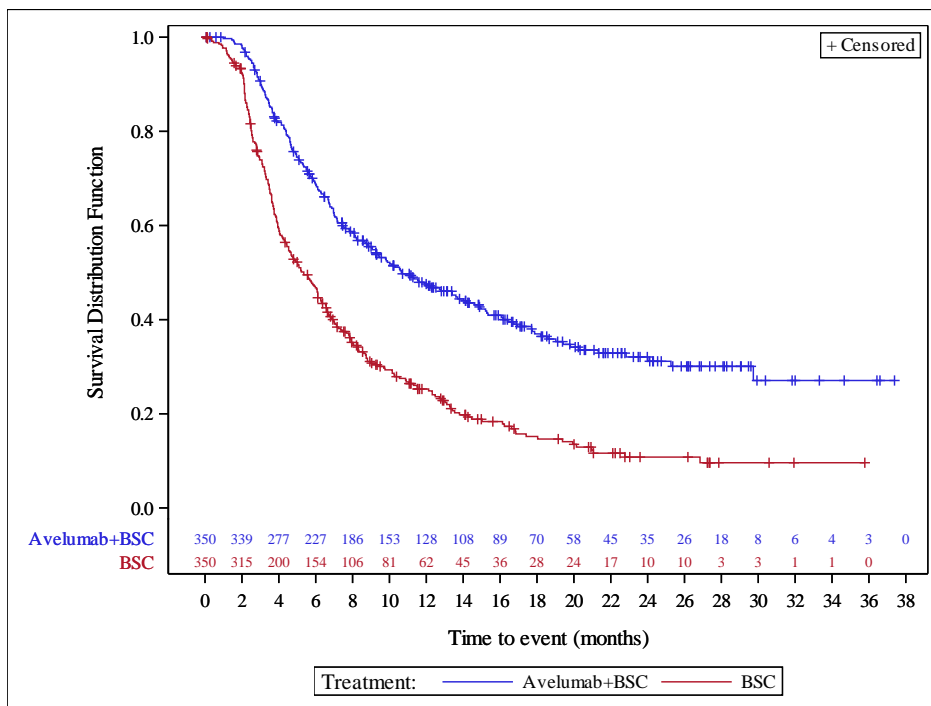


Abbildung 10 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

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

Analyse der objektiven Ansprechrates

Tabelle 4-77 (Anhang): Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der objektiven Ansprechrates nach Randomisierung)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab	BSC	Behandlungsunterschied
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI] ^b RD [95%-KI] ^b
Objektive Ansprechrates			
ORR (BICR-Bewertung)	34/350 (9,7)	5/350 (1,4)	7,46 [2,82; 24,45]; <0,0001 6,81 [2,69; 17,21] 0,08 [0,05; 0,12]
<p>a: OR/Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System; exaktes KI nach Clopper-Pearson.</p> <p>b: RR/RD stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System; KI mittels Wald-Approximation geschätzt.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p>			

Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen

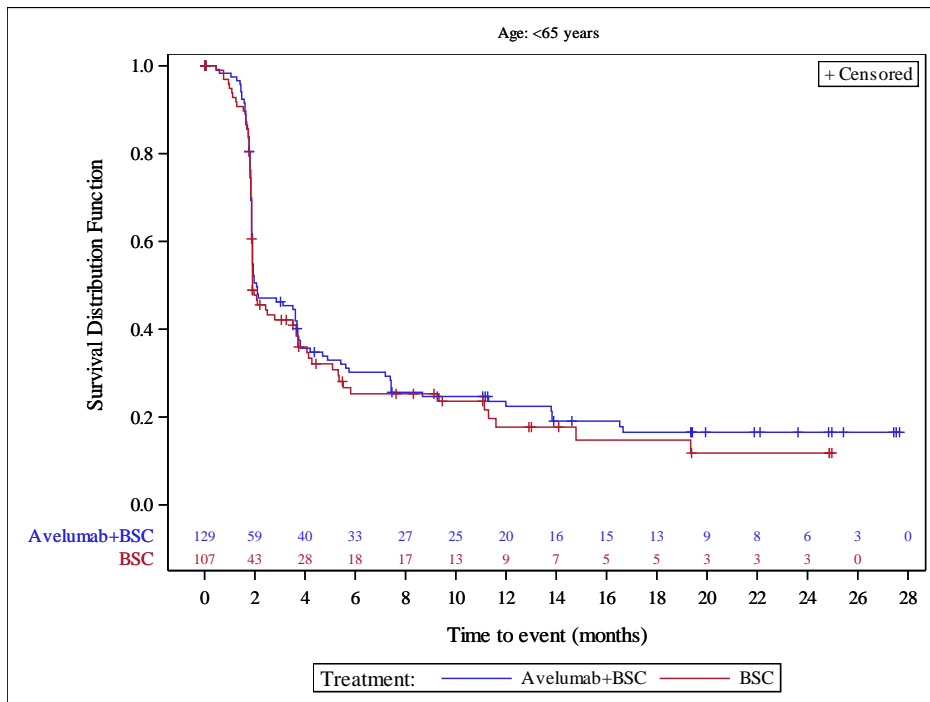


Abbildung 11 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre
BSC: Best Supportive Care.

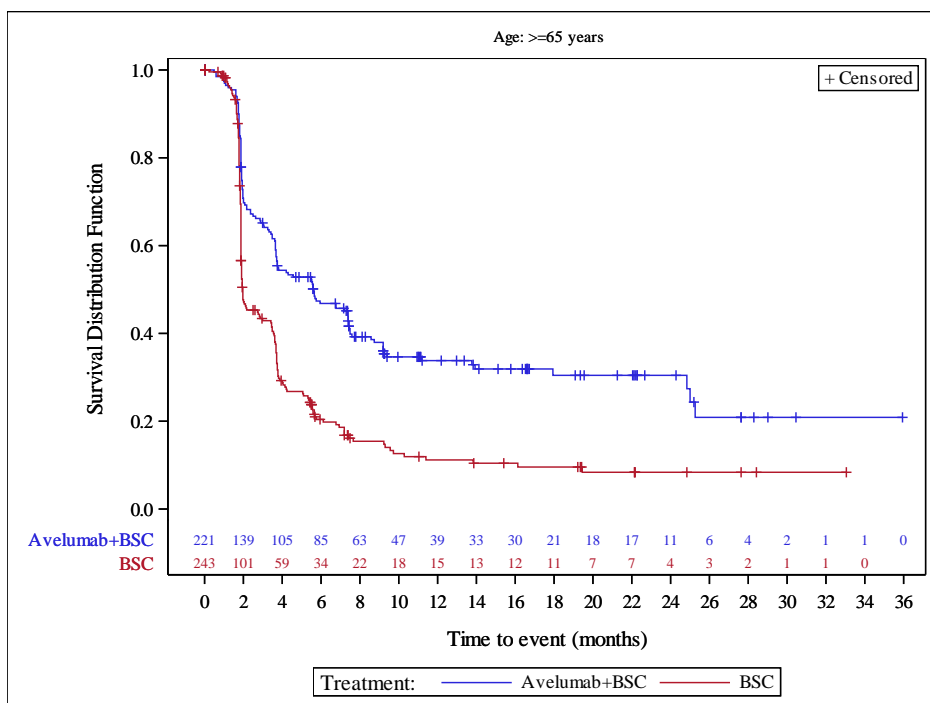


Abbildung 12 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (Studie JAVELIN Bladder 100, Full Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre
BSC: Best Supportive Care.

H.3 EQ-5D VAS**MMRM-Analyse unter Berücksichtigung der innerhalb des Behandlungszeitraums erhobenen Werte**

Tabelle 4-78 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^c
	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D VAS					
EQ-5D VAS	319	74,9 (18,87) -0,59 [-2,19; 1,02]	298	74,9 (16,34) -1,65 [-3,61; 0,32]	1,06 [-1,48; 3,59]; 0,4125 0,07 [-0,09; 0,22]; 0,4103
<p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; Mittel: Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; Std: Standardabweichung; VAS: Visual Analogue Scale.</p>					

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

Tabellarische Darstellung des zeitlichen Verlaufs

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Summary of EQ-5D VAS by Visit
 Full Analysis Set

Subscale Score	Visit	Avelumab+BSC (N=350)				BSC (N=350)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EQ-VAS Score	Baseline	335	74.9 (18.87)			325	74.9 (16.34)		
	Cycle2/Day1	311	76.1 (17.47)	304	0.2 (15.24)	302	75.3 (16.00)	292	0.4 (14.53)
	Cycle3/Day1	277	76.9 (17.59)	270	-0.1 (15.87)	229	76.6 (16.12)	220	-0.4 (13.26)
	Cycle4/Day1	250	78.5 (16.16)	244	1.6 (16.19)	157	75.8 (18.82)	151	-0.9 (16.59)
	Cycle5/Day1	213	79.1 (15.91)	207	1.6 (17.04)	125	78.2 (16.86)	120	0.4 (13.90)
	Cycle6/Day1	186	79.2 (14.70)	183	1.6 (17.74)	112	77.4 (17.58)	109	0.2 (14.74)
	Cycle7/Day1	165	79.4 (15.63)	161	1.8 (17.95)	88	78.2 (15.50)	84	3.0 (13.98)
	Cycle8/Day1	148	80.5 (15.34)	147	2.4 (16.21)	69	76.3 (17.39)	66	0.2 (14.64)
	Cycle9/Day1	136	81.4 (14.06)	133	2.0 (18.07)	56	79.4 (14.10)	53	2.6 (15.26)
	Cycle10/Day1	127	81.5 (14.75)	125	3.3 (18.16)	49	79.2 (14.01)	48	1.8 (12.42)
	Cycle11/Day1	123	81.3 (14.29)	120	2.5 (18.21)	47	79.7 (15.23)	46	3.8 (14.14)
	Cycle12/Day1	106	82.2 (14.10)	103	4.2 (18.73)	43	78.1 (15.18)	42	1.7 (17.14)
	Cycle13/Day1	97	82.4 (13.26)	96	4.5 (20.66)	36	77.5 (17.16)	35	1.5 (15.48)
	Cycle14/Day1	90	83.2 (12.47)	87	5.3 (20.50)	32	77.2 (15.61)	32	0.8 (13.37)
	Cycle15/Day1	82	84.7 (11.57)	80	6.4 (21.35)	28	79.2 (16.27)	27	3.4 (14.76)
	Cycle16/Day1	72	83.5 (12.90)	70	6.4 (21.64)	26	77.5 (17.12)	25	2.8 (15.56)
	Cycle17/Day1	67	84.6 (12.01)	64	6.8 (22.58)	23	77.4 (16.93)	23	3.0 (17.33)
	Cycle18/Day1	59	84.6 (11.39)	57	5.9 (22.34)	21	76.3 (18.40)	20	3.6 (17.13)
	Cycle19/Day1	51	84.2 (11.47)	48	4.0 (17.80)	18	74.4 (23.55)	17	2.9 (20.91)
	Cycle20/Day1	46	85.0 (11.71)	43	6.2 (21.42)	16	82.5 (14.98)	16	8.8 (12.25)
	Cycle21/Day1	45	83.8 (12.87)	43	4.3 (20.43)	16	80.5 (15.20)	16	6.8 (12.09)
	Cycle22/Day1	42	84.6 (13.02)	40	3.9 (22.21)	15	79.3 (18.07)	14	6.7 (9.43)
	Cycle23/Day1	37	84.4 (12.69)	36	3.9 (17.72)	14	84.1 (13.02)	13	12.5 (17.82)
	Cycle24/Day1	36	83.4 (13.09)	34	4.7 (21.63)	10	79.2 (14.64)	10	6.2 (10.06)
	Cycle25/Day1	28	84.6 (10.68)	27	5.3 (22.28)	11	81.5 (12.97)	10	8.6 (9.98)
	Cycle26/Day1	24	83.9 (11.74)	24	6.2 (19.29)	6	83.7 (9.63)	6	8.7 (13.06)
	Cycle27/Day1	21	83.6 (13.37)	21	2.7 (16.45)	5	81.4 (16.04)	5	9.4 (12.82)
	Cycle28/Day1	19	84.6 (12.58)	19	8.4 (21.26)	7	85.4 (10.55)	6	8.8 (16.25)
	Cycle29/Day1	18	83.1 (13.44)	18	7.6 (21.64)	6	84.7 (14.79)	5	10.6 (10.92)
	Cycle30/Day1	12	85.8 (11.01)	12	4.2 (16.51)	5	83.0 (9.75)	4	13.8 (17.02)
	Cycle31/Day1	11	86.5 (10.04)	11	5.3 (15.39)	2	90.0 (7.07)	2	20.0 (7.07)
	Cycle32/Day1	6	84.2 (10.21)	6	4.2 (18.55)	2	90.0 (7.07)	2	20.0 (7.07)
	Cycle33/Day1	4	87.5 (8.66)	4	10.0 (13.54)	2	90.0 (7.07)	2	20.0 (7.07)
	Cycle34/Day1	2	90.0 (7.07)	2	5.0 (0.00)	1	95.0 (-)	1	15.0 (-)
	Cycle35/Day1	2	90.0 (7.07)	2	5.0 (0.00)	1	95.0 (-)	1	15.0 (-)
	Cycle36/Day1	1	80.0 (-)	1	0.0 (-)	1	95.0 (-)	1	15.0 (-)
	Cycle37/Day1	1	80.0 (-)	1	0.0 (-)	1	95.0 (-)	1	15.0 (-)
	Cycle38/Day1	1	90.0 (-)	1	10.0 (-)	1	95.0 (-)	1	15.0 (-)
	Cycle39/Day1	1	85.0 (-)	1	5.0 (-)	1	95.0 (-)	1	15.0 (-)
	Cycle40/Day1	1	75.0 (-)	1	-5.0 (-)	0	-	0	-
	End_of_treatment	199	66.5 (21.77)	193	-8.1 (22.31)	245	68.8 (20.55)	234	-6.9 (18.89)
	Follow_up/Day30	70	72.6 (20.75)	67	-7.7 (23.86)	59	74.3 (18.32)	55	-6.3 (17.59)
	Follow_up/Day60	59	70.3 (18.59)	58	-4.7 (23.75)	31	71.3 (19.45)	30	-6.1 (20.83)
	Follow_up/Day90	38	71.6 (17.80)	38	-2.6 (16.83)	32	73.7 (20.28)	30	-5.2 (18.71)

Unscheduled visits are excluded from the analysis. Cycle 1 Day 1 post-dose assessments are not baseline assessments, therefore, are excluded from the analysis.

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

H.4 DRS-P

MMRM-Analyse unter Berücksichtigung der innerhalb des Behandlungszeitraums erhobenen Werte

Tabelle 4-79 (Anhang): Ergebnisse für DRS-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^c
	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
DRS-P					
DRS-P	316	27,2 (4,78) -1,11 [-1,55; -0,66]	305	27,2 (4,75) -1,36 [-1,90; -0,81]	0,25 [-0,45; 0,95]; 0,4847 0,06 [-0,10; 0,21]; 0,4841
<p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; Mittel: Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; Std: Standardabweichung.</p>					

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

Tabellarische Darstellung des zeitlichen Verlaufs

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Summary of FBLSI Scores by Visit
 Full Analysis Set

Subscale Score	Visit	Avelumab+BSC (N=350)				BSC (N=350)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FBLSI-DRS-P Score	Baseline	332	27.2 (4.78)			329	27.2 (4.75)		
	Cycle2/Day1	317	27.0 (4.97)	310	-0.5 (4.30)	307	26.6 (5.44)	297	-0.4 (4.15)
	Cycle3/Day1	278	27.2 (5.14)	269	-0.4 (4.38)	229	27.2 (5.08)	224	-0.3 (3.95)
	Cycle4/Day1	249	27.2 (5.04)	239	-0.6 (4.30)	159	27.5 (4.91)	155	0.1 (4.46)
	Cycle5/Day1	211	27.4 (4.97)	202	-0.5 (4.70)	123	27.6 (5.32)	121	0.1 (4.15)
	Cycle6/Day1	185	27.7 (4.32)	178	-0.1 (4.00)	111	27.5 (5.33)	109	-0.0 (4.33)
	Cycle7/Day1	165	28.0 (4.42)	160	0.1 (4.56)	88	27.0 (5.36)	85	-0.4 (4.54)
	Cycle8/Day1	148	27.8 (4.46)	144	-0.0 (4.09)	69	27.0 (5.50)	68	-0.4 (4.43)
	Cycle9/Day1	137	28.3 (4.46)	132	0.1 (4.16)	57	27.7 (4.89)	55	-0.2 (4.35)
	Cycle10/Day1	126	27.9 (4.50)	123	-0.3 (4.85)	49	27.8 (4.43)	49	0.1 (3.52)
	Cycle11/Day1	124	27.8 (4.32)	120	-0.6 (4.75)	47	28.0 (4.88)	47	0.6 (3.70)
	Cycle12/Day1	107	27.6 (4.54)	103	-0.6 (4.47)	43	27.8 (5.02)	43	0.2 (5.01)
	Cycle13/Day1	99	27.9 (3.99)	96	-0.1 (4.07)	36	28.4 (5.19)	36	0.2 (4.55)
	Cycle14/Day1	91	28.5 (4.10)	87	0.2 (3.40)	32	28.1 (5.23)	32	-0.2 (3.89)
	Cycle15/Day1	83	28.5 (4.02)	80	0.2 (4.05)	28	28.0 (5.14)	28	-0.2 (4.92)
	Cycle16/Day1	71	28.9 (3.58)	67	0.7 (3.84)	26	28.1 (4.86)	26	-0.0 (4.66)
	Cycle17/Day1	67	28.9 (3.82)	63	0.4 (3.89)	23	27.8 (4.47)	23	-0.5 (4.49)
	Cycle18/Day1	60	28.7 (3.98)	57	-0.2 (4.07)	21	27.5 (4.81)	21	-0.6 (4.46)
	Cycle19/Day1	50	28.7 (4.18)	47	-0.3 (3.61)	18	27.1 (4.74)	18	-0.6 (4.70)
	Cycle20/Day1	45	28.9 (2.95)	42	0.5 (4.05)	16	28.8 (5.04)	16	0.5 (4.49)
	Cycle21/Day1	46	28.5 (3.57)	43	-0.1 (4.08)	16	29.0 (5.10)	16	0.7 (3.60)
	Cycle22/Day1	41	29.0 (3.90)	38	0.5 (3.26)	15	28.7 (4.26)	15	1.0 (3.93)
	Cycle23/Day1	37	28.7 (3.83)	35	-0.1 (3.38)	14	29.5 (5.43)	14	2.3 (4.46)
	Cycle24/Day1	36	28.1 (3.54)	33	-0.9 (3.34)	10	29.4 (4.30)	10	2.2 (3.76)
	Cycle25/Day1	28	28.8 (3.70)	25	-0.9 (3.77)	11	28.9 (4.22)	11	2.1 (3.08)
	Cycle26/Day1	24	28.7 (4.64)	22	-1.6 (3.09)	6	31.1 (2.69)	6	2.5 (2.91)
	Cycle27/Day1	21	29.4 (3.05)	20	-1.1 (3.17)	5	30.8 (3.70)	5	3.0 (2.12)
	Cycle28/Day1	19	29.4 (3.26)	18	-1.3 (3.25)	7	29.5 (4.99)	7	1.3 (2.69)
	Cycle29/Day1	18	29.3 (4.00)	17	-1.3 (4.62)	6	27.8 (4.07)	6	0.3 (2.25)
	Cycle30/Day1	12	30.1 (3.29)	11	-1.1 (3.34)	5	26.4 (2.70)	5	-0.4 (2.07)
	Cycle31/Day1	11	30.7 (2.94)	10	-0.5 (4.00)	2	32.0 (1.41)	2	3.0 (2.83)
	Cycle32/Day1	6	29.8 (2.29)	6	-0.4 (3.91)	2	29.0 (4.24)	2	0.0 (8.49)
	Cycle33/Day1	4	28.6 (2.66)	4	-0.7 (5.48)	2	29.5 (3.54)	2	0.5 (7.78)
	Cycle34/Day1	2	29.5 (3.54)	2	2.5 (3.54)	1	23.0 (-)	1	-9.0 (-)
	Cycle35/Day1	2	30.6 (1.94)	2	3.6 (1.94)	1	24.0 (-)	1	-8.0 (-)
	Cycle36/Day1	1	27.0 (-)	1	0.0 (-)	1	27.0 (-)	1	-5.0 (-)
	Cycle37/Day1	1	25.9 (-)	1	-1.1 (-)	1	25.0 (-)	1	-7.0 (-)
	Cycle38/Day1	1	24.8 (-)	1	-2.3 (-)	1	27.0 (-)	1	-5.0 (-)
	Cycle39/Day1	1	27.0 (-)	1	0.0 (-)	1	25.0 (-)	1	-7.0 (-)
	Cycle40/Day1	1	24.8 (-)	1	-2.3 (-)	0	-	0	-
	End_of_treatment	200	24.1 (5.96)	192	-3.2 (5.40)	248	25.0 (6.04)	238	-2.4 (5.24)
	Follow_up/Day30	70	25.3 (6.50)	68	-2.8 (5.83)	60	25.6 (5.23)	57	-1.6 (5.35)
	Follow_up/Day60	59	24.8 (6.18)	56	-2.3 (5.78)	31	25.0 (6.60)	30	-1.8 (6.78)
	Follow_up/Day90	38	25.1 (6.06)	37	-1.8 (6.16)	32	25.6 (7.57)	30	-2.4 (7.45)

Unscheduled visits are excluded from the analysis. Cycle 1 Day 1 post-dose assessments are not baseline assessments, therefore, are excluded from the analysis.

H.5 NFBISI-18

MMRM-Analyse unter Berücksichtigung der innerhalb des Behandlungszeitraums erhobenen Werte

Tabelle 4-80 (Anhang): Ergebnisse für NFBISI-18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^c
	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	N	Baseline Mittel (Std) ^a Δ LS-Mean [95%-KI] ^b	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
NFBISI-18					
NFBISI-18 Gesamtscore	316	53,3 (9,59) -1,55 [-2,52; -0,57]	305	52,7 (9,31) -1,64 [-2,83; -0,46]	0,10 [-1,43; 1,63]; 0,8982 0,01 [-0,15; 0,17]; 0,8980
<p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; Mittel: Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; Std: Standardabweichung.</p>					

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

Tabellarische Darstellung des zeitlichen Verlaufs

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Summary of FBLSI Scores by Visit
 Full Analysis Set

Subscale Score	Visit	Avelumab+BSC (N=350)				BSC (N=350)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FBLSI-18 Score	Baseline	332	53.3 (9.59)			329	52.7 (9.31)		
	Cycle2/Day1	317	53.5 (10.23)	310	-0.3 (7.64)	307	52.2 (10.40)	297	-0.1 (7.46)
	Cycle3/Day1	278	54.2 (10.32)	269	-0.0 (8.05)	228	53.5 (10.08)	223	-0.0 (7.38)
	Cycle4/Day1	250	54.4 (10.24)	240	0.2 (8.43)	159	54.4 (9.94)	155	1.3 (8.17)
	Cycle5/Day1	211	54.9 (10.24)	202	0.2 (9.06)	122	55.0 (10.55)	120	1.5 (7.87)
	Cycle6/Day1	185	55.3 (9.03)	178	1.0 (8.25)	111	54.8 (10.33)	109	1.6 (8.35)
	Cycle7/Day1	165	55.4 (9.53)	160	0.9 (9.19)	88	53.4 (10.25)	85	0.7 (7.96)
	Cycle8/Day1	148	55.2 (9.50)	144	0.9 (8.29)	69	53.5 (11.16)	68	1.3 (9.22)
	Cycle9/Day1	137	56.1 (9.37)	132	1.0 (8.83)	57	54.3 (9.26)	55	1.5 (7.43)
	Cycle10/Day1	126	55.7 (9.31)	123	0.8 (10.12)	49	54.9 (8.89)	49	2.2 (7.19)
	Cycle11/Day1	124	55.1 (9.29)	120	-0.1 (9.32)	47	55.2 (10.24)	47	3.1 (6.80)
	Cycle12/Day1	107	55.2 (9.06)	103	0.9 (9.46)	43	54.5 (9.65)	43	1.9 (8.71)
	Cycle13/Day1	99	55.9 (8.34)	96	1.6 (7.82)	36	56.0 (10.28)	36	2.3 (7.84)
	Cycle14/Day1	91	56.7 (8.45)	87	1.9 (7.57)	32	56.6 (10.35)	32	2.1 (7.46)
	Cycle15/Day1	83	57.7 (8.11)	80	2.7 (7.60)	28	55.4 (10.98)	28	1.6 (9.66)
	Cycle16/Day1	71	57.9 (7.56)	67	2.9 (7.62)	26	55.2 (10.12)	26	2.0 (8.07)
	Cycle17/Day1	67	57.8 (7.99)	63	2.4 (7.37)	23	55.2 (9.83)	23	1.8 (9.19)
	Cycle18/Day1	60	57.2 (8.88)	57	0.9 (8.87)	21	54.3 (10.85)	21	1.5 (9.03)
	Cycle19/Day1	50	57.9 (7.93)	47	1.7 (7.06)	18	53.8 (10.90)	18	1.7 (7.77)
	Cycle20/Day1	45	56.9 (7.24)	42	2.1 (7.33)	16	58.3 (10.34)	16	4.7 (7.98)
	Cycle21/Day1	46	57.2 (7.66)	43	1.8 (8.01)	16	58.3 (10.56)	16	4.7 (5.57)
	Cycle22/Day1	41	58.1 (7.82)	38	2.8 (6.46)	15	57.4 (10.06)	15	4.8 (8.18)
	Cycle23/Day1	37	57.5 (7.99)	35	1.6 (6.80)	14	58.1 (12.36)	14	6.4 (7.73)
	Cycle24/Day1	36	56.5 (7.71)	33	0.6 (6.86)	10	59.0 (9.40)	10	6.7 (5.56)
	Cycle25/Day1	28	57.7 (7.25)	25	0.8 (7.36)	11	58.0 (8.92)	11	6.6 (5.87)
	Cycle26/Day1	24	57.4 (9.31)	22	-0.6 (7.22)	6	62.1 (4.26)	6	7.9 (5.52)
	Cycle27/Day1	21	59.4 (7.25)	20	0.9 (6.63)	5	62.0 (6.67)	5	8.2 (7.28)
	Cycle28/Day1	19	58.3 (8.65)	18	-0.2 (7.34)	7	60.0 (8.10)	7	6.4 (6.87)
	Cycle29/Day1	18	58.1 (8.47)	17	-0.2 (8.49)	6	56.3 (7.71)	6	3.2 (6.34)
	Cycle30/Day1	12	61.6 (7.35)	11	0.7 (6.40)	5	53.2 (4.60)	5	1.8 (6.82)
	Cycle31/Day1	11	61.0 (8.15)	10	0.3 (8.10)	2	61.0 (2.83)	2	7.0 (11.31)
	Cycle32/Day1	6	58.7 (7.72)	6	-0.2 (8.85)	2	59.5 (12.02)	2	5.5 (20.51)
	Cycle33/Day1	4	58.3 (5.41)	4	0.7 (6.75)	2	59.0 (12.73)	2	5.0 (21.21)
	Cycle34/Day1	2	58.9 (9.98)	2	3.4 (9.32)	1	42.0 (-)	1	-18 (-)
	Cycle35/Day1	2	61.1 (6.99)	2	5.5 (6.32)	1	48.0 (-)	1	-12 (-)
	Cycle36/Day1	1	52.9 (-)	1	-2.1 (-)	1	50.0 (-)	1	-10 (-)
	Cycle37/Day1	1	51.9 (-)	1	-3.2 (-)	1	49.0 (-)	1	-11 (-)
	Cycle38/Day1	1	49.8 (-)	1	-5.3 (-)	1	56.0 (-)	1	-4.0 (-)
	Cycle39/Day1	1	55.1 (-)	1	0.0 (-)	1	49.0 (-)	1	-11 (-)
	Cycle40/Day1	1	49.8 (-)	1	-5.3 (-)	0	-	0	-
	End_of_treatment	200	47.0 (11.61)	192	-6.2 (10.18)	248	49.2 (11.86)	238	-4.1 (10.15)
	Follow_up/Day30	70	50.4 (13.18)	68	-5.2 (11.69)	60	50.8 (11.46)	57	-2.2 (10.47)
	Follow_up/Day60	59	49.2 (11.84)	56	-3.0 (11.93)	31	49.1 (13.89)	30	-1.9 (12.25)
	Follow_up/Day90	38	49.4 (11.15)	37	-1.9 (10.91)	32	50.7 (14.35)	30	-3.2 (13.29)

Unscheduled visits are excluded from the analysis. Cycle 1 Day 1 post-dose assessments are not baseline assessments, therefore, are excluded from the analysis.

H.6 Unerwünschte Ereignisse

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse der Gesamtraten

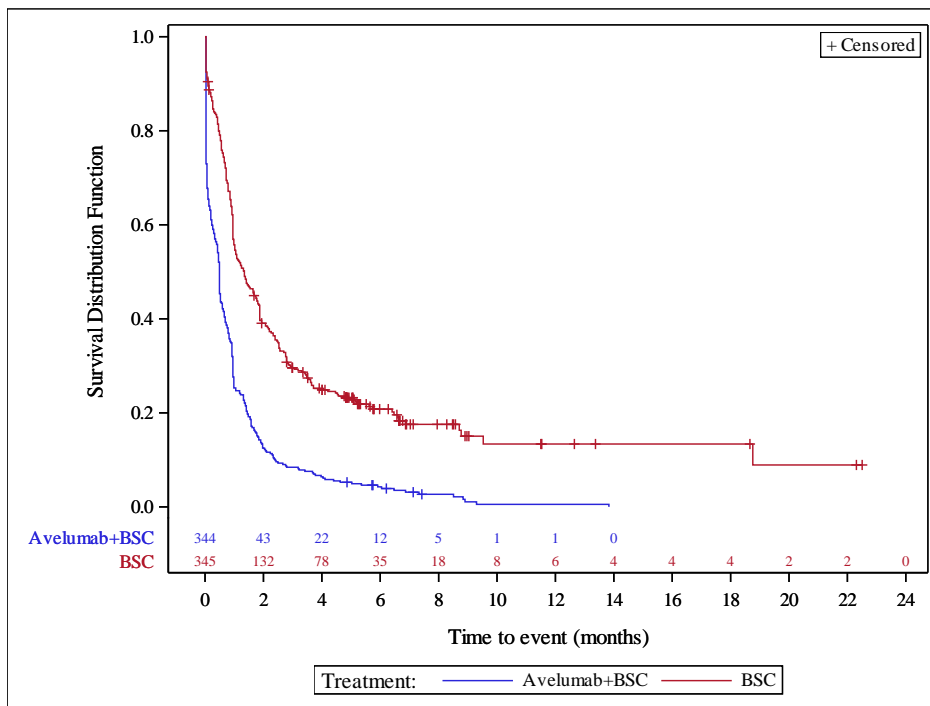


Abbildung 13 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

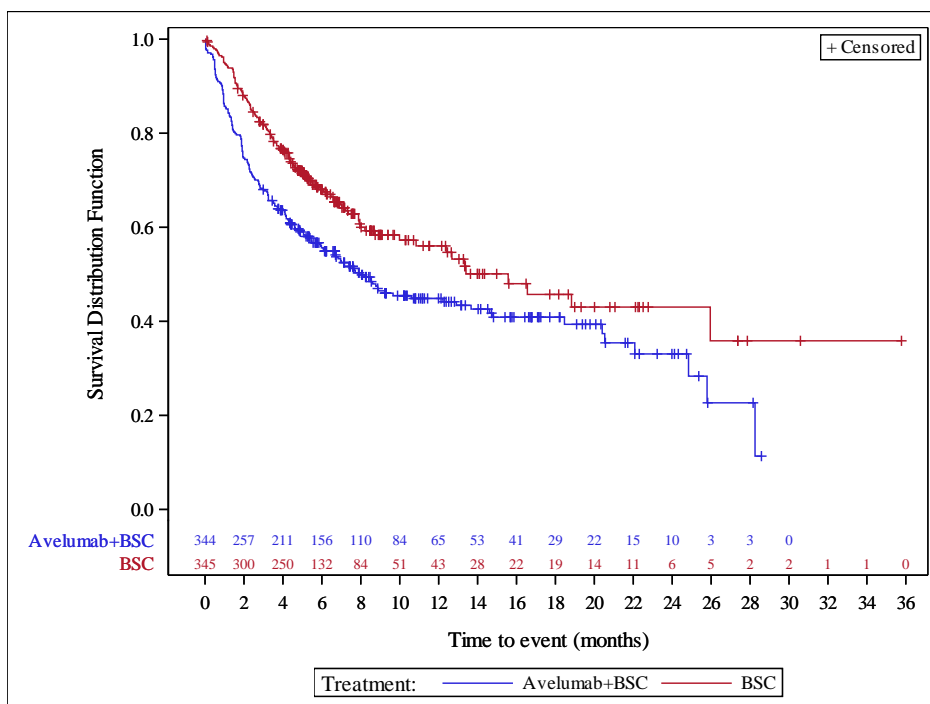


Abbildung 14 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

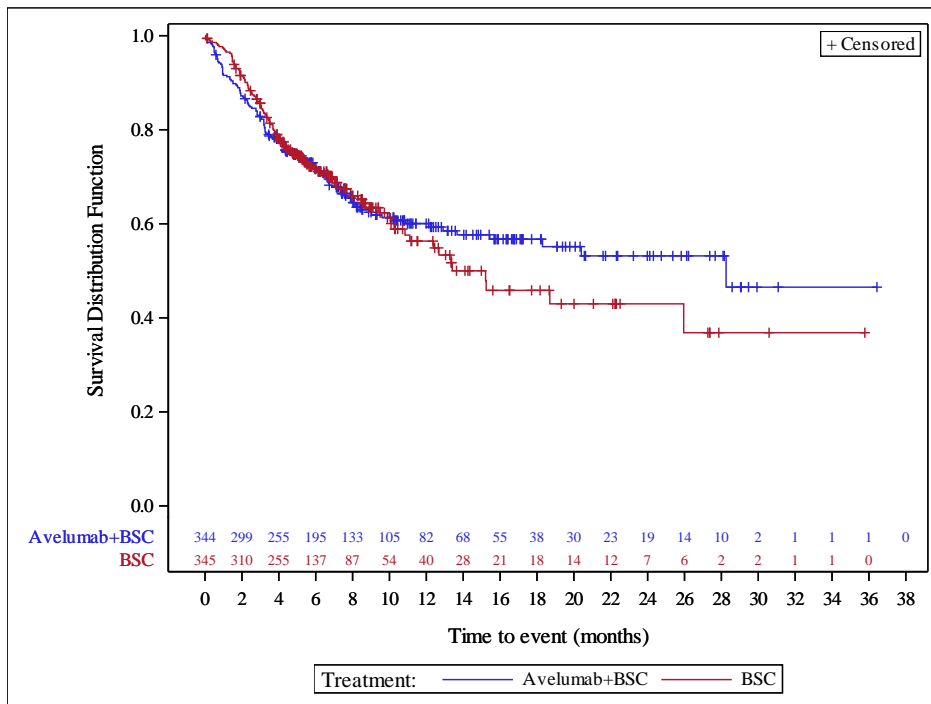


Abbildung 15 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

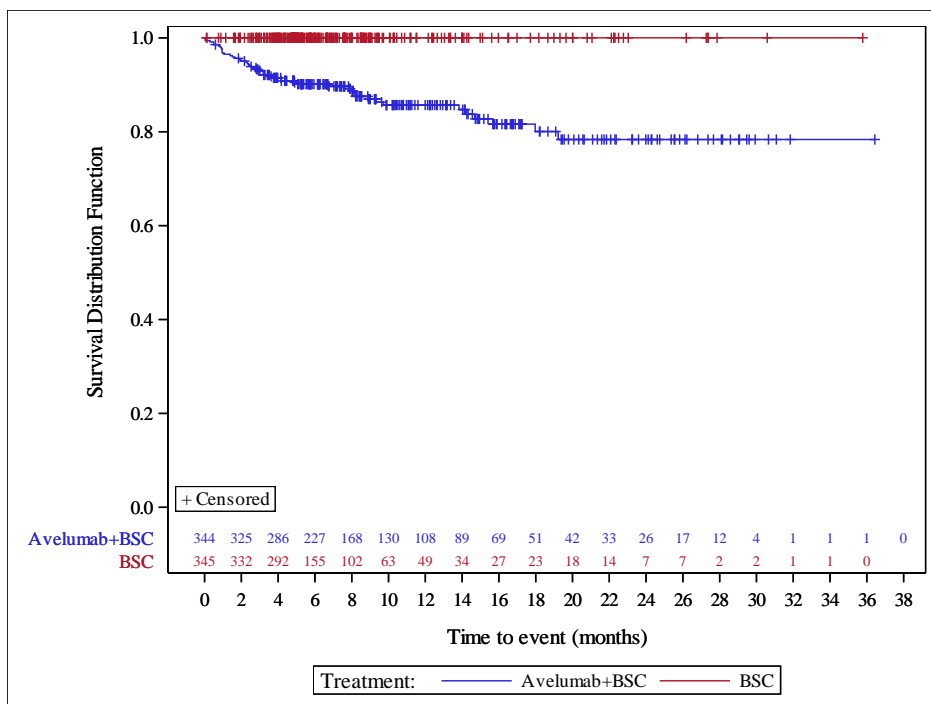


Abbildung 16 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

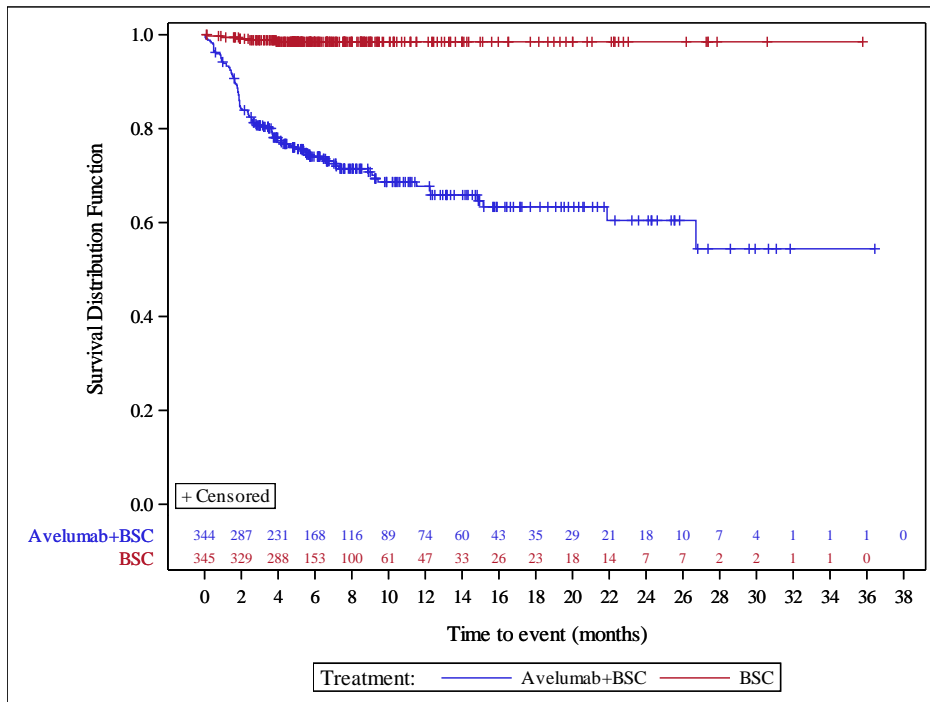


Abbildung 17 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
BSC: Best Supportive Care.

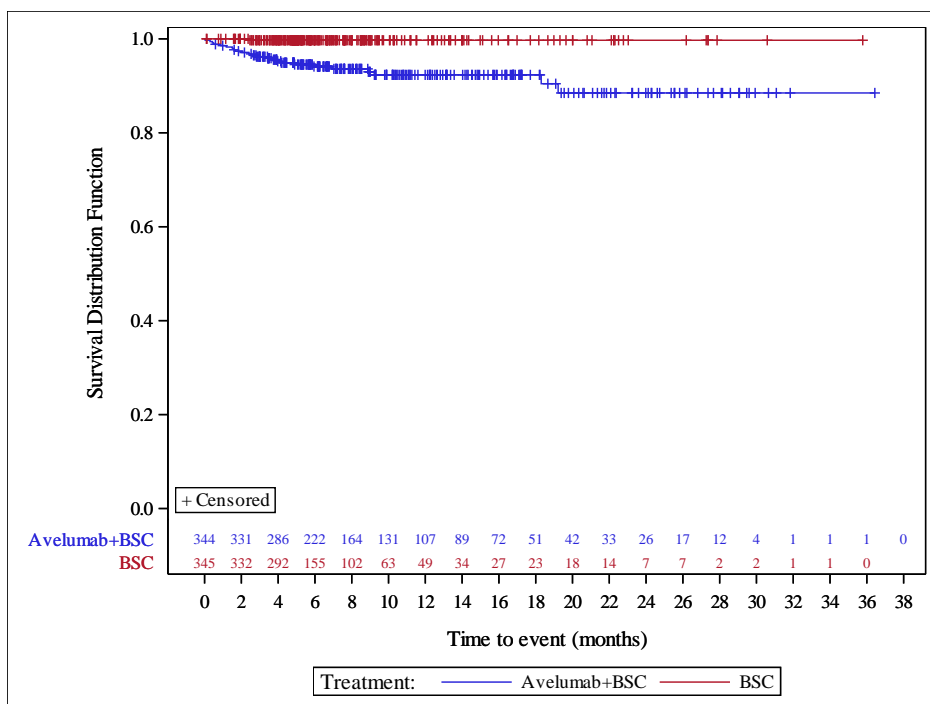


Abbildung 18 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
BSC: Best Supportive Care.

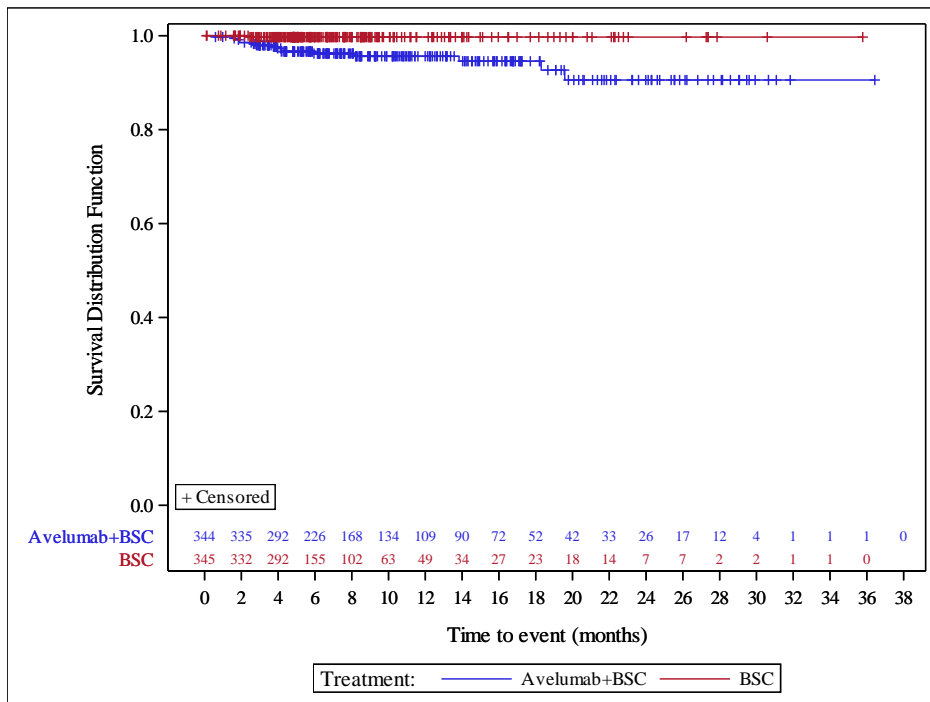


Abbildung 19 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

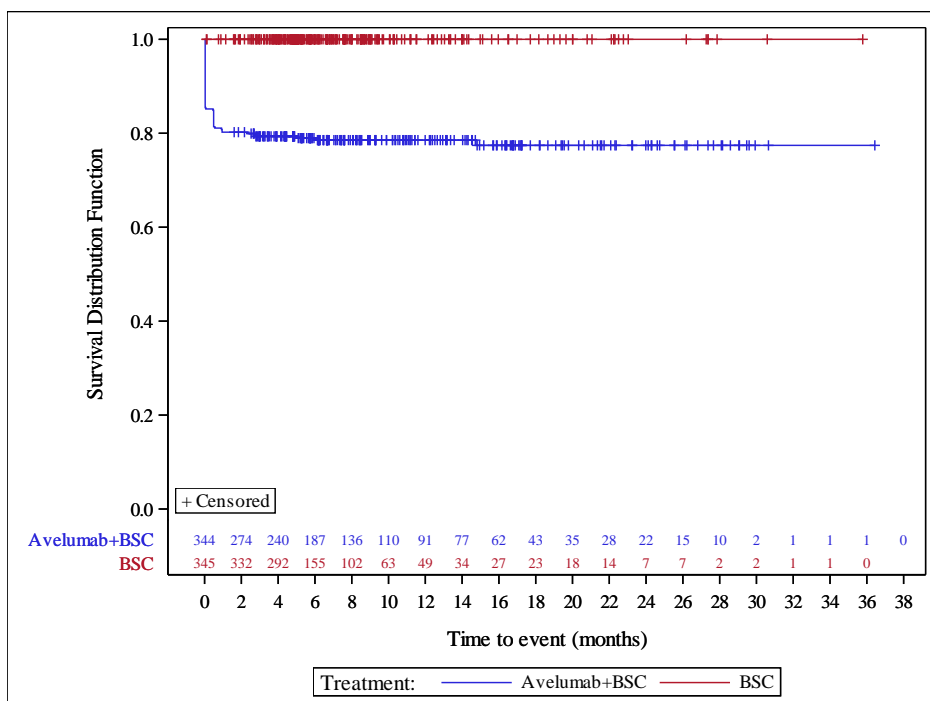


Abbildung 20 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

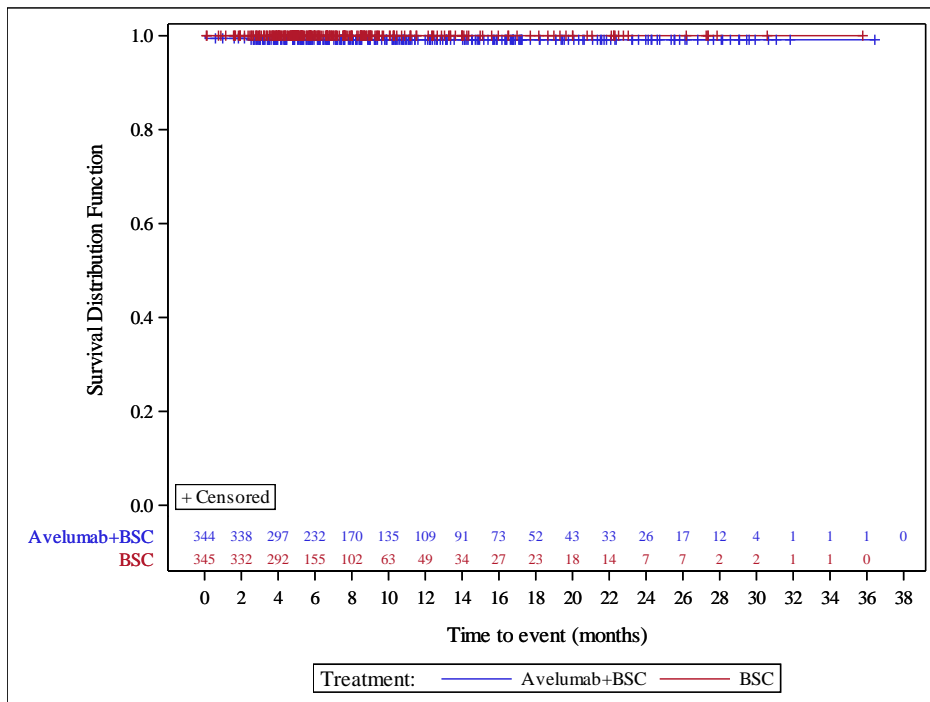


Abbildung 21 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schweren infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
BSC: Best Supportive Care.

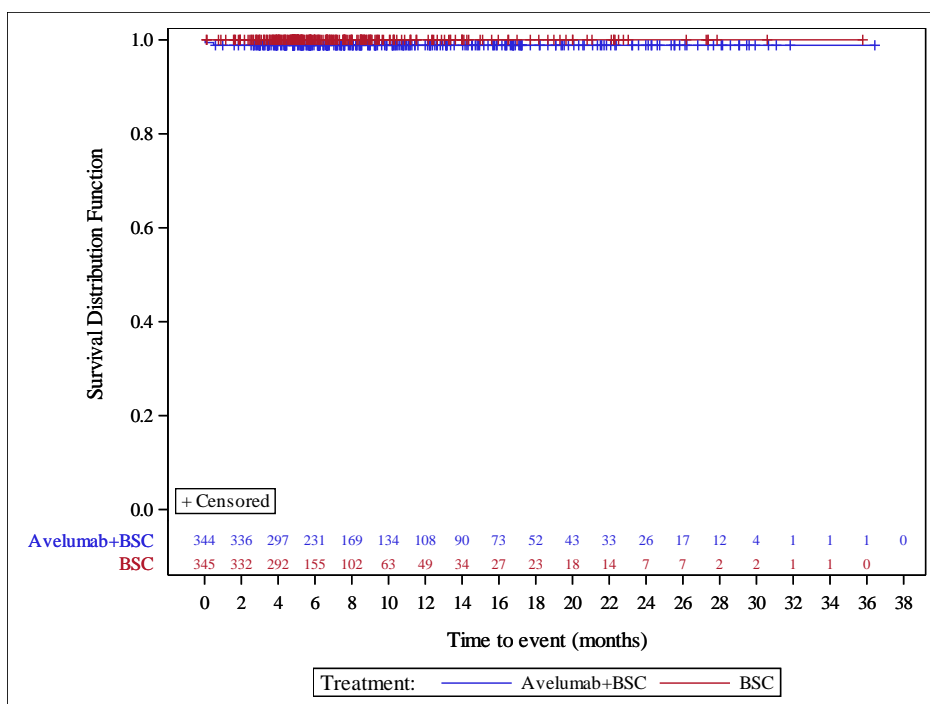


Abbildung 22 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
BSC: Best Supportive Care.

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse

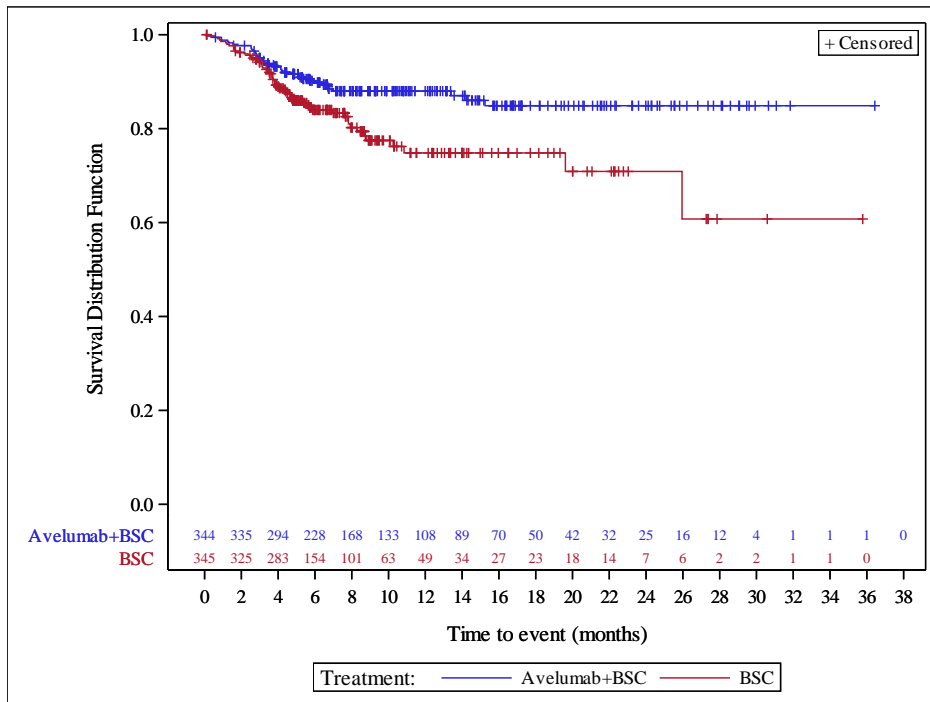


Abbildung 23 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

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

Analyse der Gesamtraten unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-81 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Gesamtraten unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtraten unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse^a					
Jegliche UE	338/344 (98,3)	0,5 [0,4; 0,5]	272/345 (78,8)	1,3 [1,0; 1,7]	2,35 [1,99; 2,78]; <0,0001
Schwere UE	177/344 (51,5)	8,8 [6,8; 14,8]	101/345 (29,3)	18,8 [13,4; NE]	1,80 [1,41; 2,30]; <0,0001
Schwerwiegende UE	114/344 (33,1)	28,3 [20,4; NE]	76/345 (22,0)	NE [15,2; NE]	1,32 [0,98; 1,76]; 0,0658
<p>a: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebschmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>					

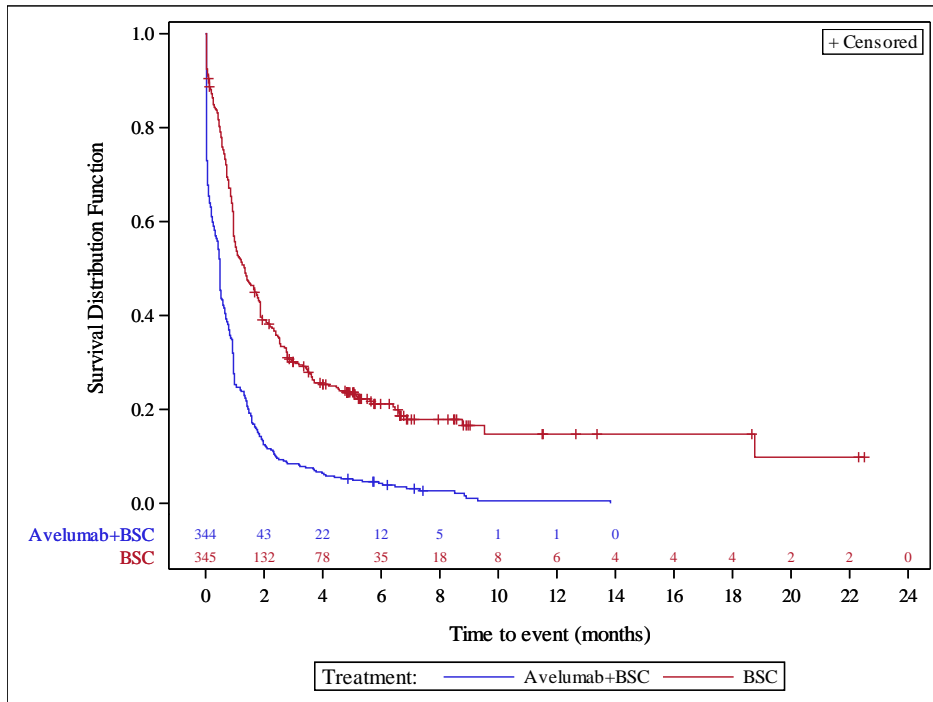


Abbildung 24 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

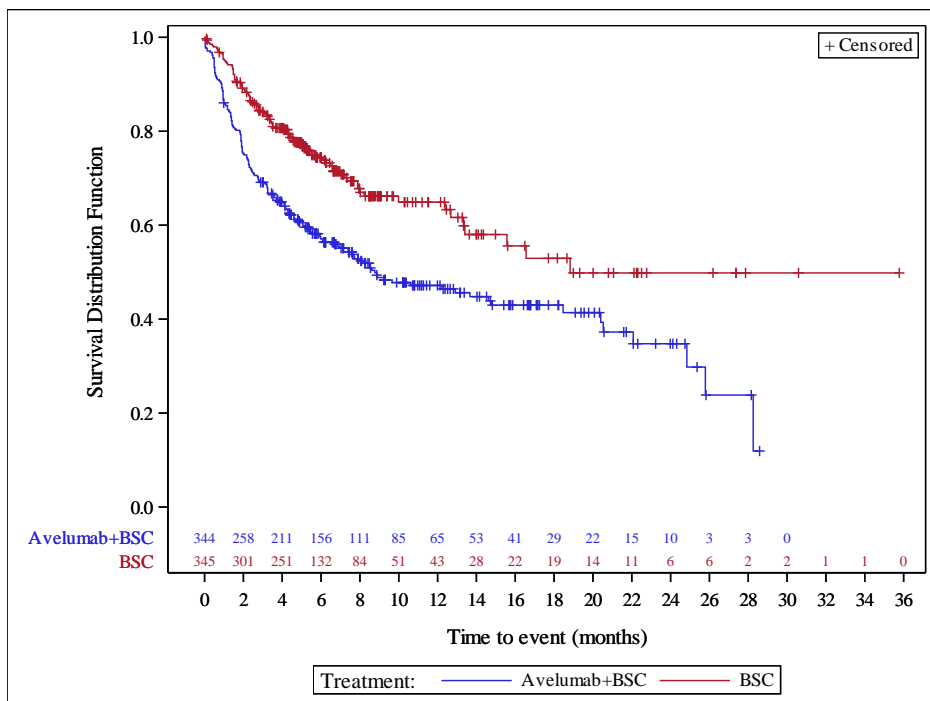


Abbildung 25 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

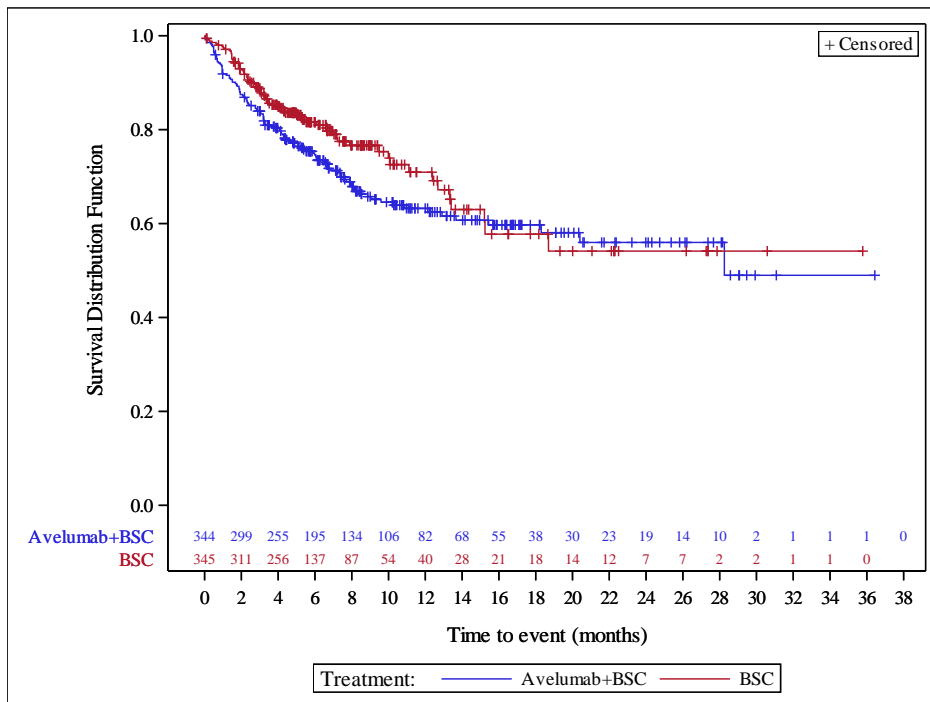


Abbildung 26 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

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

Analyse der nicht schweren unerwünschten Ereignisse und nicht schweren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-82 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der nicht schweren unerwünschten Ereignisse und nicht schweren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse und nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Nicht schwere UE	334/344 (97,1)	0,5 [0,4; 0,6]	260/345 (75,4)	1,4 [1,1; 1,8]	2,34 [1,97; 2,77]; <0,0001
Nicht schwere immunvermittelte UE	91/344 (26,5)	NE [26,7; NE]	4/345 (1,2)	NE [NE; NE]	23,42 [8,60; 63,79]; <0,0001
Nicht schwere infusionsbedingte Reaktionen	72/344 (20,9)	NE [NE; NE]	0/345 (0)	NE [NE; NE]	NB RR: 145,42 [9,05; 2337,83]
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

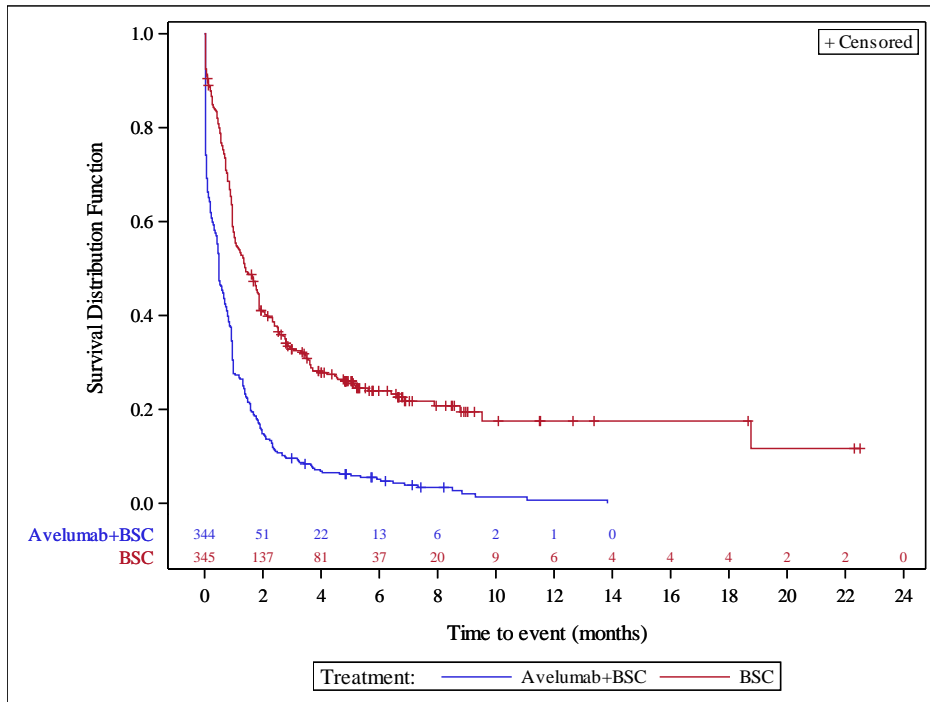


Abbildung 27 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten nicht schweren unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

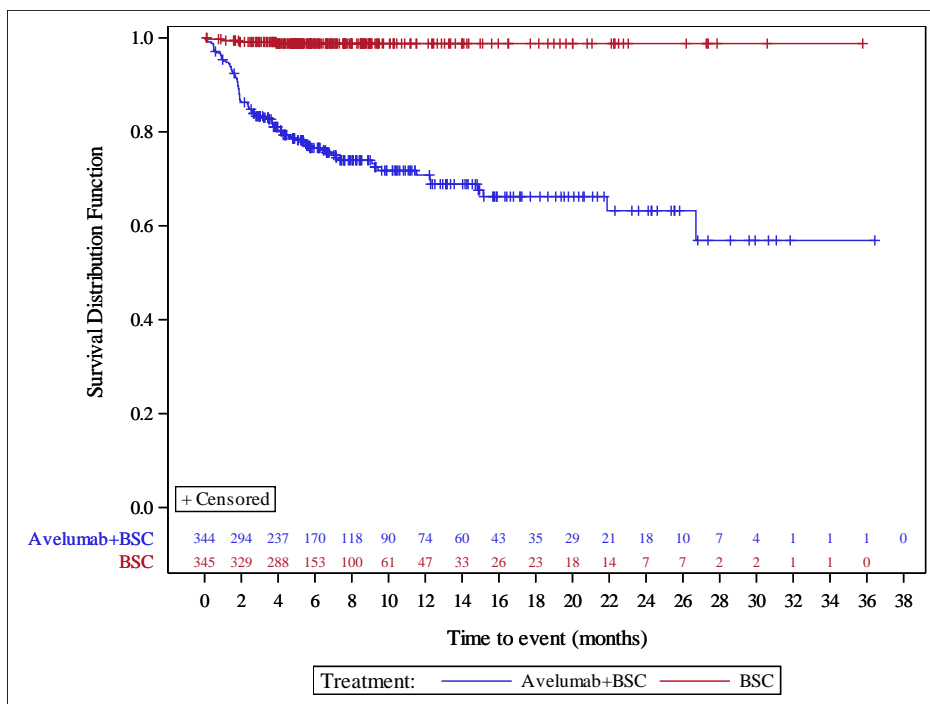


Abbildung 28 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten nicht schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

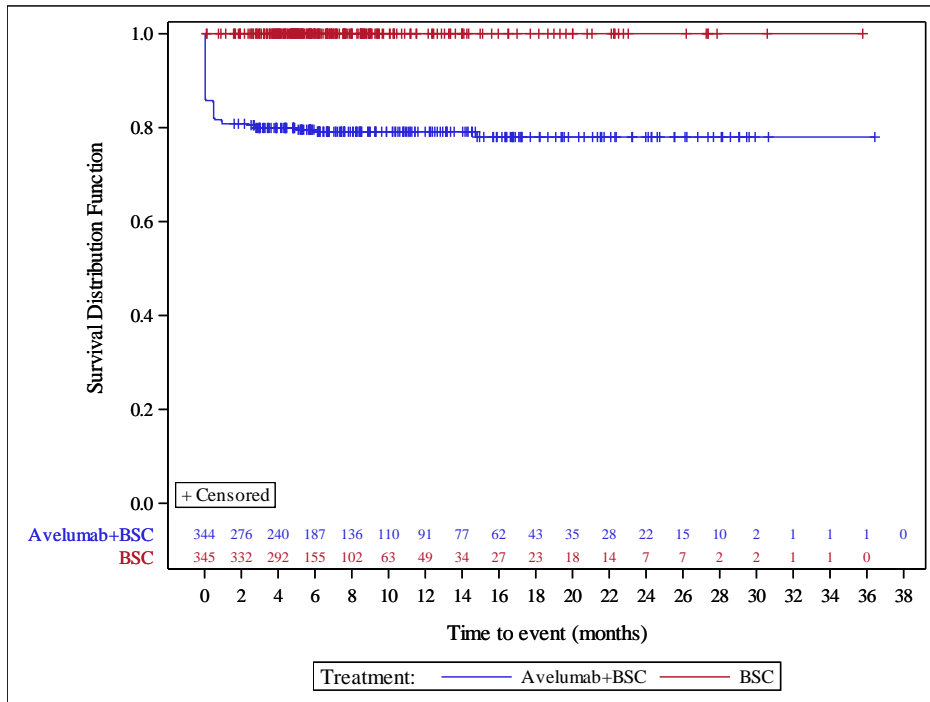


Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten nicht schweren infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

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

Analyse der häufigen unerwünschten Ereignisse unterteilt nach SOC/PT

Tabelle 4-83 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62/344 (18,0)	NE [NE; NE]	35/345 (10,1)	NE [NE; NE]	1,60 [1,05; 2,43]; 0,0265
PT Anämie	43/344 (12,5)	NE [NE; NE]	27/345 (7,8)	NE [NE; NE]	1,40 [0,86; 2,28]; 0,1705
PT Thrombozytopenie	13/344 (3,8)	NE [NE; NE]	2/345 (0,6)	NE [NE; NE]	5,86 [1,32; 26,06]; 0,0085
SOC Herzerkrankungen					
SOC Herzerkrankungen	24/344 (7,0)	NE [NE; NE]	8/345 (2,3)	NE [NE; NE]	2,57 [1,15; 5,74]; 0,0174
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17/344 (4,9)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	4,84 [1,41; 16,61]; 0,0056
SOC Endokrine Erkrankungen					
SOC Endokrine Erkrankungen	53/344 (15,4)	NE [NE; NE]	4/345 (1,2)	NE [NE; NE]	13,53 [4,89; 37,40]; <0,0001
PT Hypothyreose	40/344 (11,6)	NE [NE; NE]	2/345 (0,6)	NE [NE; NE]	19,37 [4,68; 80,21]; <0,0001

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Hyperthyroidismus	21/344 (6,1)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	21,37 [2,87; 158,88]; <0,0001
SOC Augenerkrankungen					
SOC Augenerkrankungen	27/344 (7,8)	NE [NE; NE]	6/345 (1,7)	NE [NE; NE]	3,73 [1,53; 9,07]; 0,0019
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	179/344 (52,0)	8,2 [6,7; 10,6]	102/345 (29,6)	24,9 [12,4; NE]	1,80 [1,41; 2,30]; <0,0001
PT Diarrhoe	61/344 (17,7)	NE [28,4; NE]	20/345 (5,8)	NE [NE; NE]	2,69 [1,62; 4,47]; <0,0001
PT Obstipation	60/344 (17,4)	NE [28,4; NE]	32/345 (9,3)	NE [NE; NE]	1,68 [1,09; 2,59]; 0,0169
PT Übelkeit	56/344 (16,3)	NE [NE; NE]	23/345 (6,7)	NE [NE; NE]	2,14 [1,31; 3,49]; 0,0018
PT Erbrechen	46/344 (13,4)	NE [NE; NE]	13/345 (3,8)	NE [NE; NE]	3,12 [1,68; 5,79]; 0,0001
PT Abdominalschmerz	32/344 (9,3)	NE [NE; NE]	26/345 (7,5)	NE [NE; NE]	1,11 [0,66; 1,86]; 0,7020
PT Mundtrockenheit	13/344 (3,8)	NE [NE; NE]	2/345 (0,6)	NE [NE; NE]	6,14 [1,38; 27,28]; 0,0065

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	211/344 (61,3)	3,6 [2,8; 6,0]	122/345 (35,4)	13,4 [10,3; NE]	2,12 [1,69; 2,65]; <0,0001
PT Ermüdung	63/344 (18,3)	NE [NE; NE]	29/345 (8,4)	NE [NE; NE]	2,08 [1,33; 3,23]; 0,0009
PT Asthenie	59/344 (17,2)	NE [NE; NE]	20/345 (5,8)	NE [NE; NE]	2,95 [1,77; 4,90]; <0,0001
PT Fieber	52/344 (15,1)	NE [NE; NE]	16/345 (4,6)	NE [NE; NE]	3,03 [1,72; 5,32]; <0,0001
PT Schüttelfrost	28/344 (8,1)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	9,27 [2,80; 30,68]; <0,0001
PT Ödem peripher	23/344 (6,7)	NE [NE; NE]	21/345 (6,1)	NE [NE; NE]	0,93 [0,51; 1,70]; 0,8223
PT Grippeähnliche Erkrankung	17/344 (4,9)	NE [NE; NE]	4/345 (1,2)	NE [NE; NE]	3,66 [1,22; 10,93]; 0,0131
PT Schmerz	11/344 (3,2)	NE [NE; NE]	2/345 (0,6)	NE [NE; NE]	4,33 [0,95; 19,72]; 0,0394
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	186/344 (54,1)	7,4 [5,6; 8,7]	105/345 (30,4)	19,1 [14,0; NE]	1,80 [1,41; 2,28]; <0,0001
PT Harnwegsinfektion	59/344 (17,2)	NE [NE; NE]	39/345 (11,3)	NE [NE; NE]	1,34 [0,89; 2,01]; 0,1626

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Nasopharyngitis	26/344 (7,6)	NE [NE; NE]	13/345 (3,8)	NE [NE; NE]	1,55 [0,79; 3,05]; 0,1959
PT Grippe	21/344 (6,1)	NE [NE; NE]	10/345 (2,9)	NE [NE; NE]	1,86 [0,87; 3,97]; 0,1021
PT Infektion der oberen Atemwege	21/344 (6,1)	NE [NE; NE]	8/345 (2,3)	NE [NE; NE]	2,33 [1,03; 5,30]; 0,0371
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	91/344 (26,5)	NE [NE; NE]	23/345 (6,7)	NE [NE; NE]	3,85 [2,43; 6,11]; <0,0001
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	35/344 (10,2)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	36,87 [5,04; 269,76]; <0,0001
PT Sturz	13/344 (3,8)	NE [NE; NE]	6/345 (1,7)	NE [NE; NE]	1,63 [0,61; 4,32]; 0,3255
SOC Untersuchungen					
SOC Untersuchungen	129/344 (37,5)	23,4 [16,1; NE]	38/345 (11,0)	NE [NE; NE]	3,58 [2,49; 5,14]; <0,0001
PT Amylase erhöht	23/344 (6,7)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	7,09 [2,12; 23,68]; 0,0002
PT Kreatinin im Blut erhöht	22/344 (6,4)	NE [NE; NE]	4/345 (1,2)	NE [NE; NE]	4,90 [1,68; 14,29]; 0,0013
PT Alaninaminotransferase erhöht	19/344 (5,5)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	5,13 [1,51; 17,46]; 0,0036

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Lipase erhöht	18/344 (5,2)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	16,11 [2,15; 120,91]; 0,0003
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	15/344 (4,4)	NE [NE; NE]	2/345 (0,6)	NE [NE; NE]	6,00 [1,36; 26,43]; 0,0073
PT Gewicht erniedrigt	15/344 (4,4)	NE [NE; NE]	8/345 (2,3)	NE [NE; NE]	1,68 [0,71; 3,97]; 0,2344
PT Aspartataminotransferase erhöht	14/344 (4,1)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	3,87 [1,10; 13,56]; 0,0230
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11/344 (3,2)	NE [NE; NE]	6/345 (1,7)	NE [NE; NE]	1,47 [0,54; 4,02]; 0,4474
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10/344 (2,9)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	2,77 [0,76; 10,15]; 0,1094
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	109/344 (31,7)	NE [19,4; NE]	57/345 (16,5)	NE [NE; NE]	1,80 [1,31; 2,49]; 0,0003
PT Appetit vermindert	48/344 (14,0)	NE [NE; NE]	25/345 (7,2)	NE [NE; NE]	1,78 [1,09; 2,89]; 0,0189
PT Hyperglykämie	14/344 (4,1)	NE [NE; NE]	8/345 (2,3)	NE [NE; NE]	1,29 [0,53; 3,12]; 0,5709
PT Hypertriglyzeridämie	13/344 (3,8)	NE [NE; NE]	0/345 (0)	NE [NE; NE]	NB RR: 27,08 [1,62; 453,71]
PT Hyperurikämie	12/344 (3,5)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	3,55 [0,99; 12,65]; 0,0375

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Hypophosphatämie	12/344 (3,5)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	10,57 [1,37; 81,55]; 0,0049
PT Hyperkaliämie	10/344 (2,9)	NE [NE; NE]	4/345 (1,2)	NE [NE; NE]	2,02 [0,63; 6,51]; 0,2300
PT Hyponatriämie	10/344 (2,9)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	2,32 [0,63; 8,53]; 0,1933
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	146/344 (42,4)	16,8 [8,2; NE]	110/345 (31,9)	18,8 [12,0; NE]	1,27 [0,99; 1,63]; 0,0563
PT Arthralgie	57/344 (16,6)	NE [NE; NE]	20/345 (5,8)	NE [NE; NE]	2,59 [1,55; 4,32]; 0,0002
PT Rückenschmerzen	56/344 (16,3)	NE [NE; NE]	37/345 (10,7)	NE [NE; NE]	1,29 [0,85; 1,96]; 0,2329
PT Myalgie	29/344 (8,4)	NE [NE; NE]	10/345 (2,9)	NE [NE; NE]	2,52 [1,22; 5,19]; 0,0097
PT Schmerz in einer Extremität	19/344 (5,5)	NE [NE; NE]	23/345 (6,7)	NE [NE; NE]	0,70 [0,38; 1,29]; 0,2458
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	11/344 (3,2)	NE [NE; NE]	11/345 (3,2)	NE [NE; NE]	0,79 [0,34; 1,85]; 0,5880

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23/344 (6,7)	NE [NE; NE]	27/345 (7,8)	NE [26,0; NE]	0,66 [0,37; 1,15]; 0,1410
PT Krebs Schmerzen	10/344 (2,9)	NE [NE; NE]	6/345 (1,7)	NE [NE; NE]	1,50 [0,54; 4,14]; 0,4353
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
SOC Erkrankungen des Nervensystems	90/344 (26,2)	NE [23,8; NE]	51/345 (14,8)	NE [NE; NE]	1,60 [1,13; 2,26]; 0,0074
PT Kopfschmerzen	25/344 (7,3)	NE [NE; NE]	9/345 (2,6)	NE [NE; NE]	2,23 [1,03; 4,82]; 0,0363
PT Schwindelgefühl	22/344 (6,4)	NE [NE; NE]	13/345 (3,8)	NE [NE; NE]	1,37 [0,68; 2,73]; 0,3732
PT Periphere sensorische Neuropathie	11/344 (3,2)	NE [NE; NE]	4/345 (1,2)	NE [NE; NE]	2,46 [0,78; 7,80]; 0,1138
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
SOC Psychiatrische Erkrankungen	41/344 (11,9)	NE [NE; NE]	25/345 (7,2)	NE [NE; NE]	1,43 [0,87; 2,36]; 0,1577
PT Schlaflosigkeit	21/344 (6,1)	NE [NE; NE]	11/345 (3,2)	NE [NE; NE]	1,59 [0,76; 3,32]; 0,2138

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	92/344 (26,7)	NE [21,9; NE]	69/345 (20,0)	NE [NE; NE]	1,16 [0,85; 1,59]; 0,3527
PT Hämaturie	39/344 (11,3)	NE [NE; NE]	39/345 (11,3)	NE [NE; NE]	0,82 [0,53; 1,29]; 0,3959
PT Dysurie	11/344 (3,2)	NE [NE; NE]	5/345 (1,4)	NE [NE; NE]	2,03 [0,70; 5,86]; 0,1817
PT Akute Nierenschädigung	10/344 (2,9)	NE [NE; NE]	9/345 (2,6)	NE [NE; NE]	0,82 [0,33; 2,05]; 0,6683
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	32/344 (9,3)	NE [NE; NE]	22/345 (6,4)	NE [NE; NE]	1,18 [0,69; 2,05]; 0,5435
PT Beckenschmerz	11/344 (3,2)	NE [NE; NE]	9/345 (2,6)	NE [NE; NE]	0,93 [0,38; 2,26]; 0,8682
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	101/344 (29,4)	20,2 [14,8; NE]	36/345 (10,4)	NE [NE; NE]	2,53 [1,72; 3,70]; <0,0001
PT Husten	44/344 (12,8)	NE [NE; NE]	18/345 (5,2)	NE [NE; NE]	1,95 [1,12; 3,39]; 0,0158
PT Dyspnoe	26/344 (7,6)	NE [NE; NE]	11/345 (3,2)	NE [NE; NE]	2,03 [1,00; 4,13]; 0,0460

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Schmerzen im Oropharynx	12/344 (3,5)	NE [NE; NE]	0/345 (0)	NE [NE; NE]	NB RR: 25,07 [1,49; 421,80]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	144/344 (41,9)	15,1 [9,6; 24,1]	28/345 (8,1)	NE [NE; NE]	5,94 [3,96; 8,91]; <0,0001
PT Pruritus	59/344 (17,2)	NE [NE; NE]	8/345 (2,3)	NE [NE; NE]	6,78 [3,23; 14,22]; <0,0001
PT Ausschlag	40/344 (11,6)	NE [NE; NE]	6/345 (1,7)	NE [NE; NE]	6,19 [2,62; 14,62]; <0,0001
PT Trockene Haut	23/344 (6,7)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	7,29 [2,19; 24,31]; 0,0002
PT Ausschlag makulo-papulös	14/344 (4,1)	NE [NE; NE]	2/345 (0,6)	NE [NE; NE]	5,88 [1,33; 26,05]; 0,0084
SOC Gefäßerkrankungen					
SOC Gefäßerkrankungen	40/344 (11,6)	NE [NE; NE]	18/345 (5,2)	NE [NE; NE]	1,98 [1,13; 3,46]; 0,0151
PT Hypertonie	18/344 (5,2)	NE [NE; NE]	7/345 (2,0)	NE [NE; NE]	2,23 [0,93; 5,37]; 0,0664
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.					

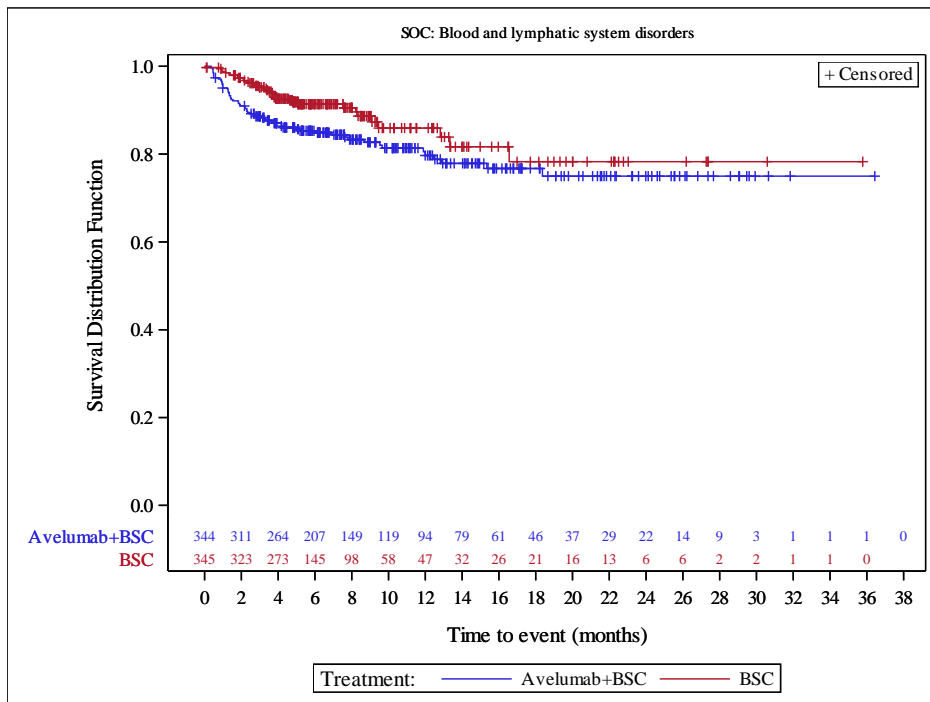


Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

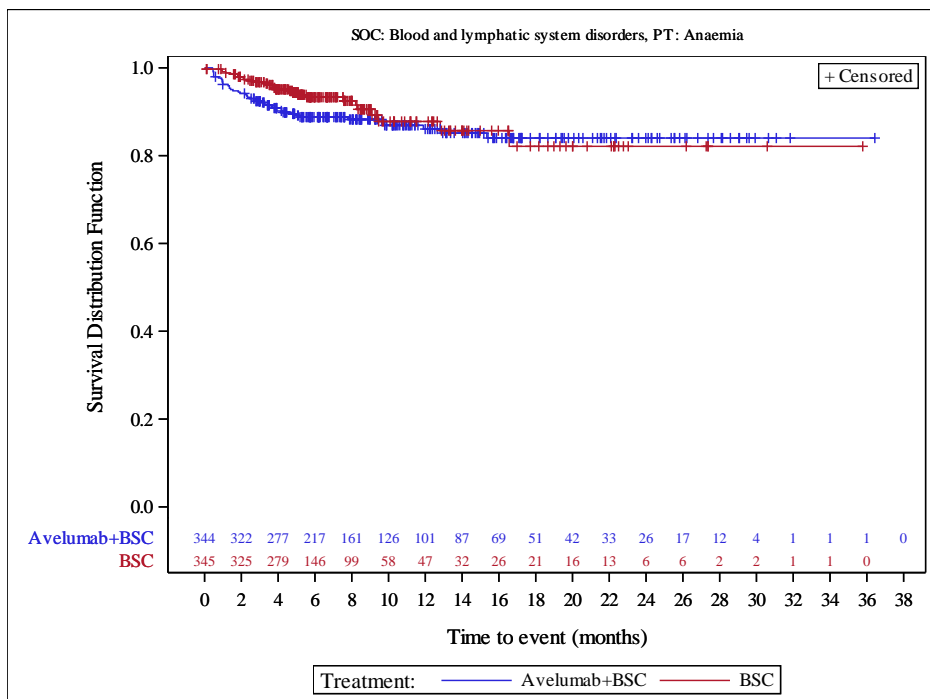


Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Anämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

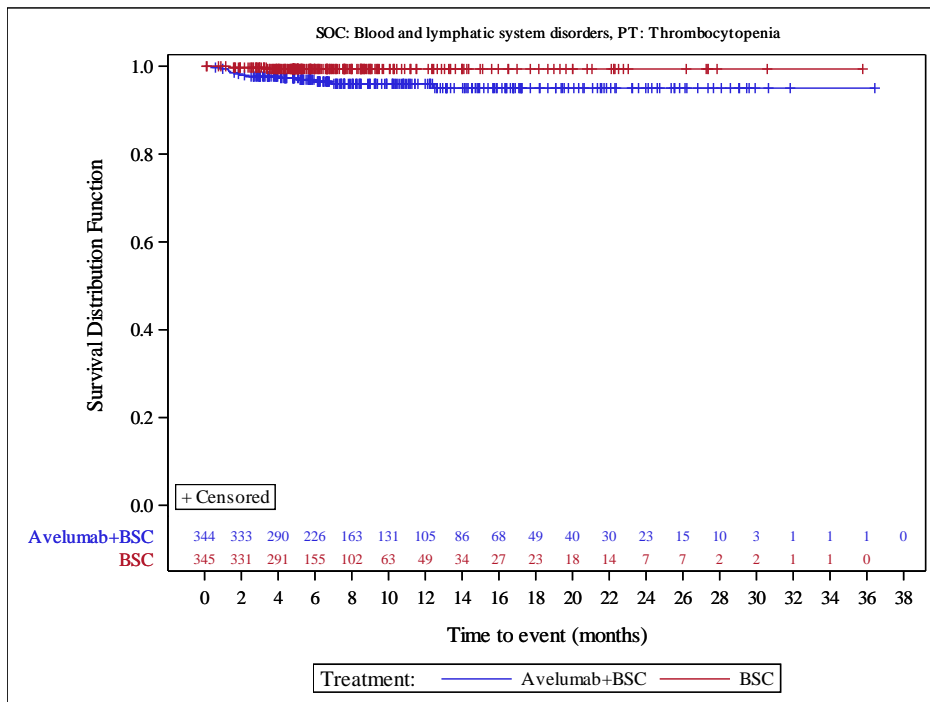


Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Thrombozytopenie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

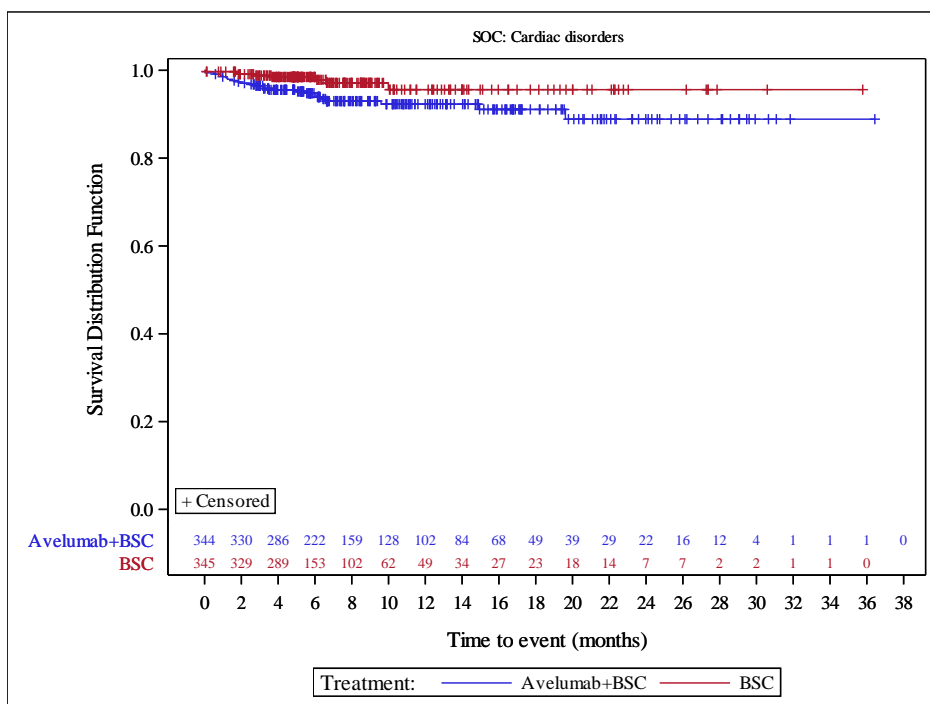


Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Herzerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

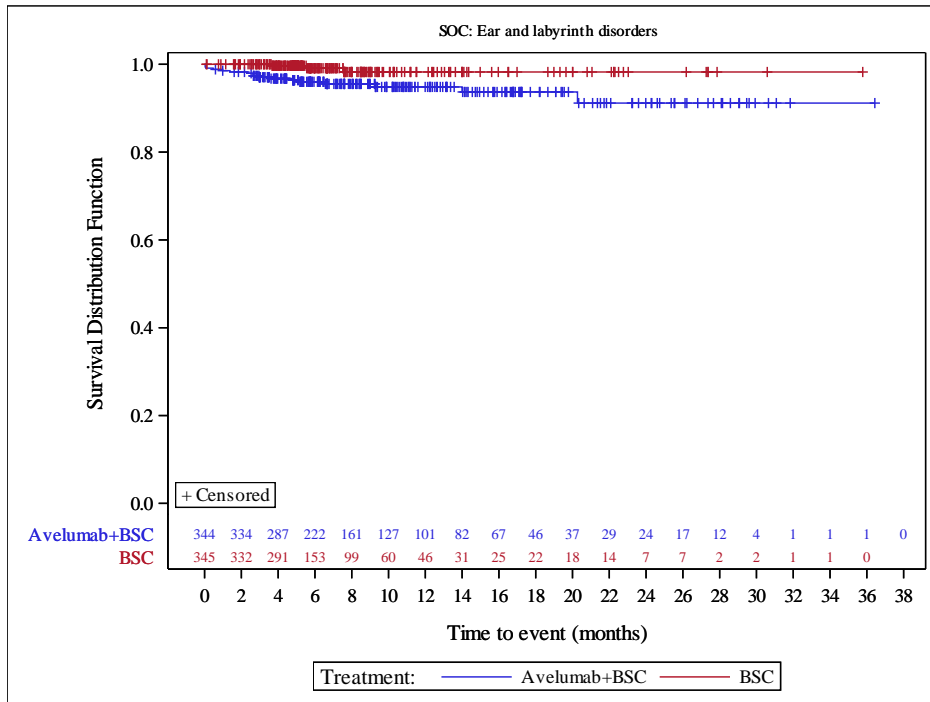


Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

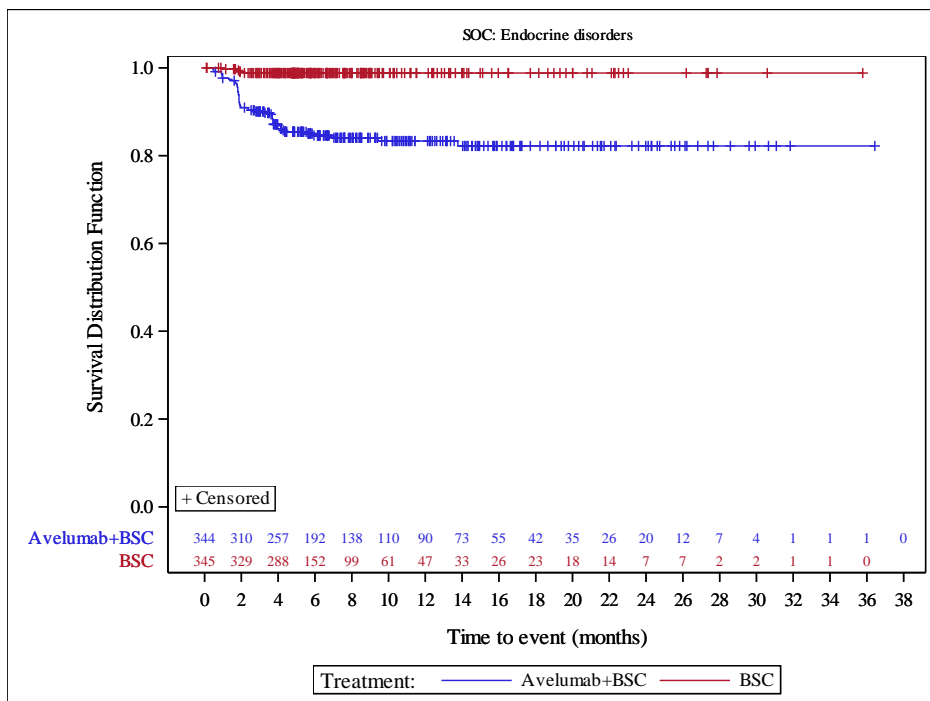


Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Endokrine Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

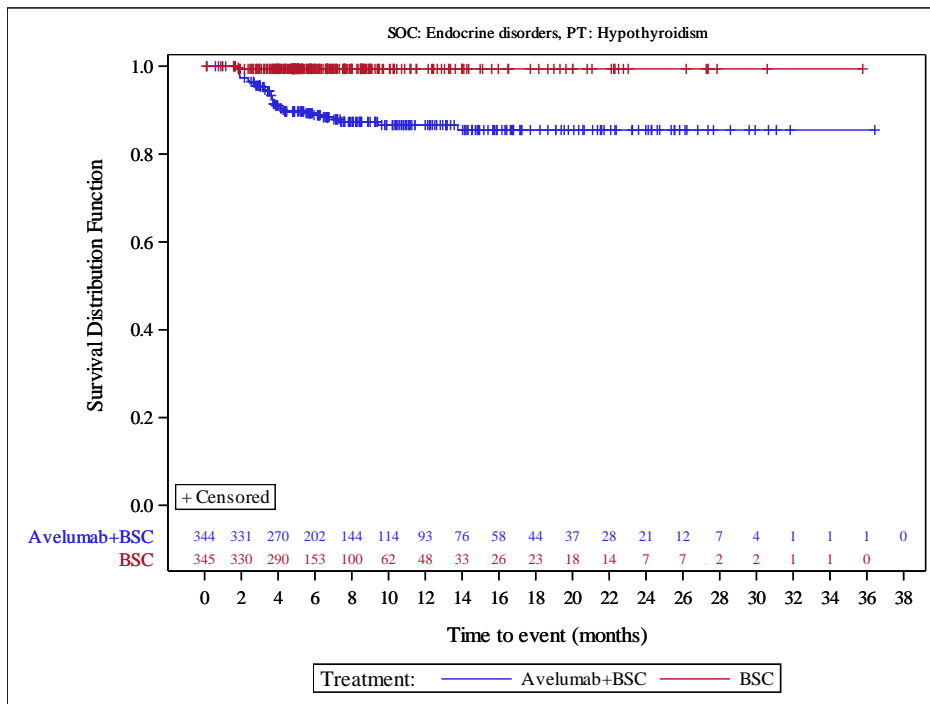


Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypothyreose (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

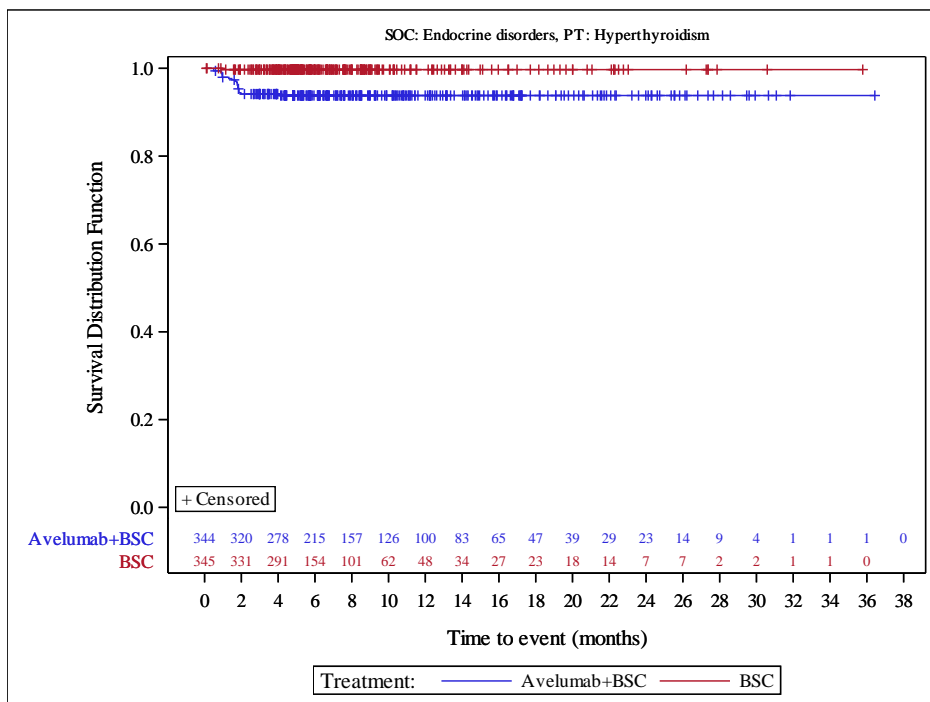


Abbildung 37 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperthyroidismus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

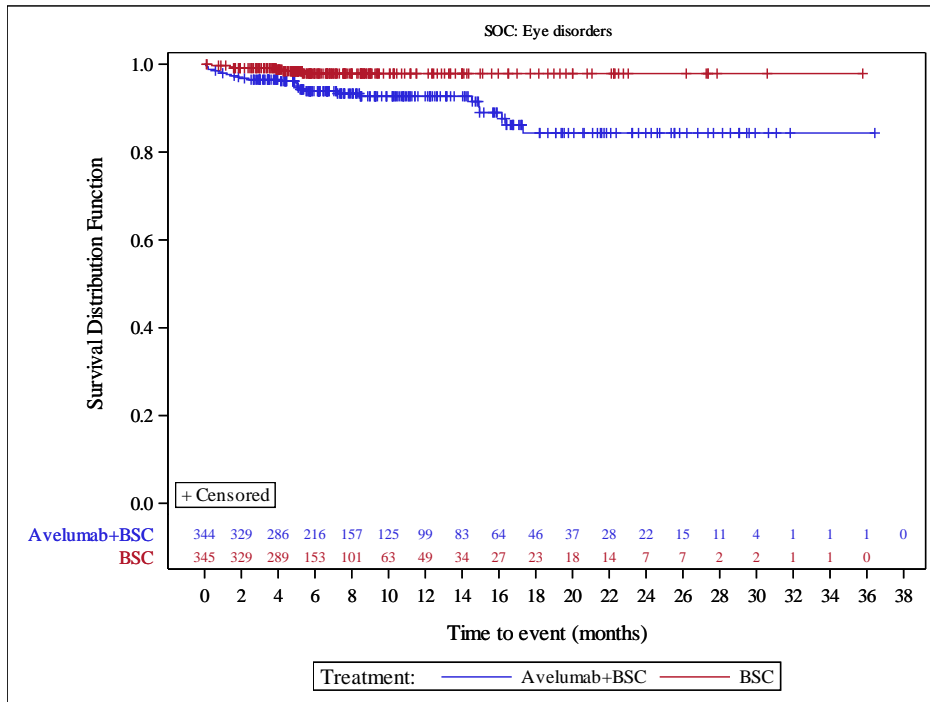


Abbildung 38 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Augenerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

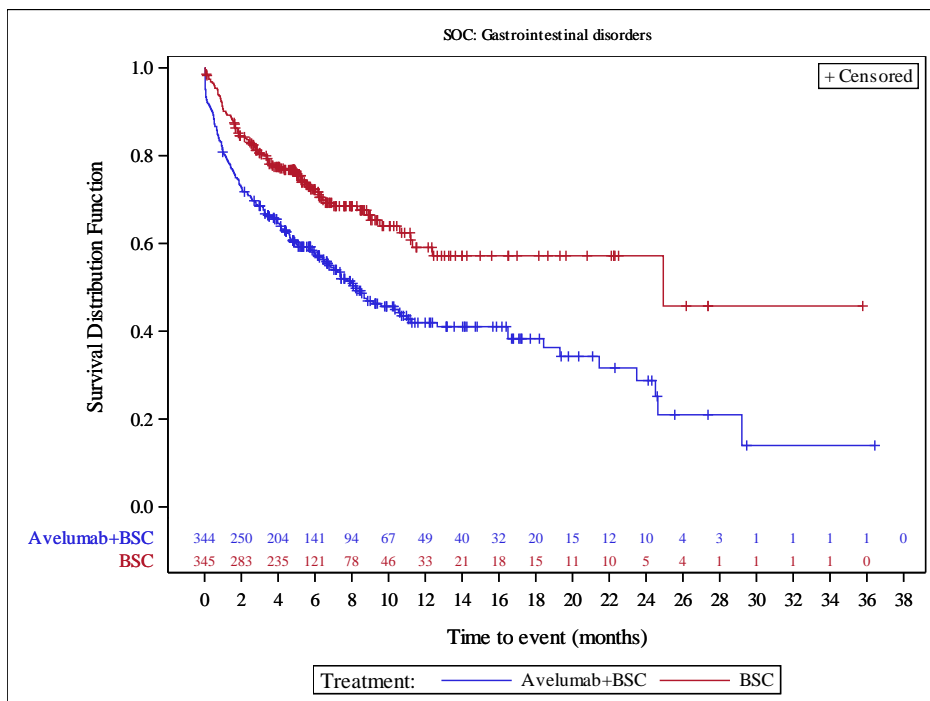


Abbildung 39 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

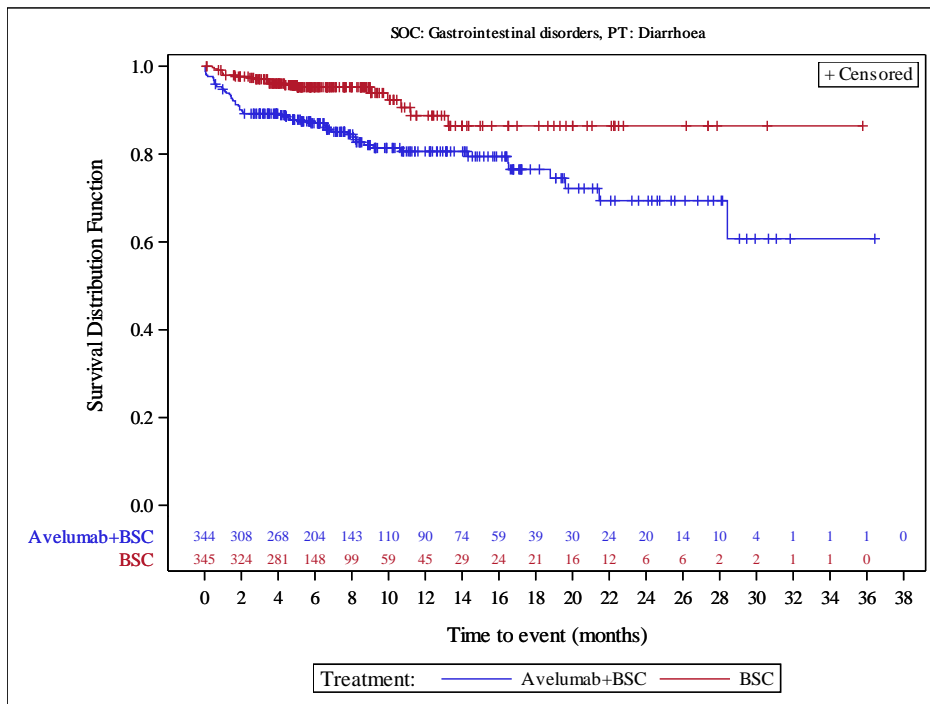


Abbildung 40 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Diarrhoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

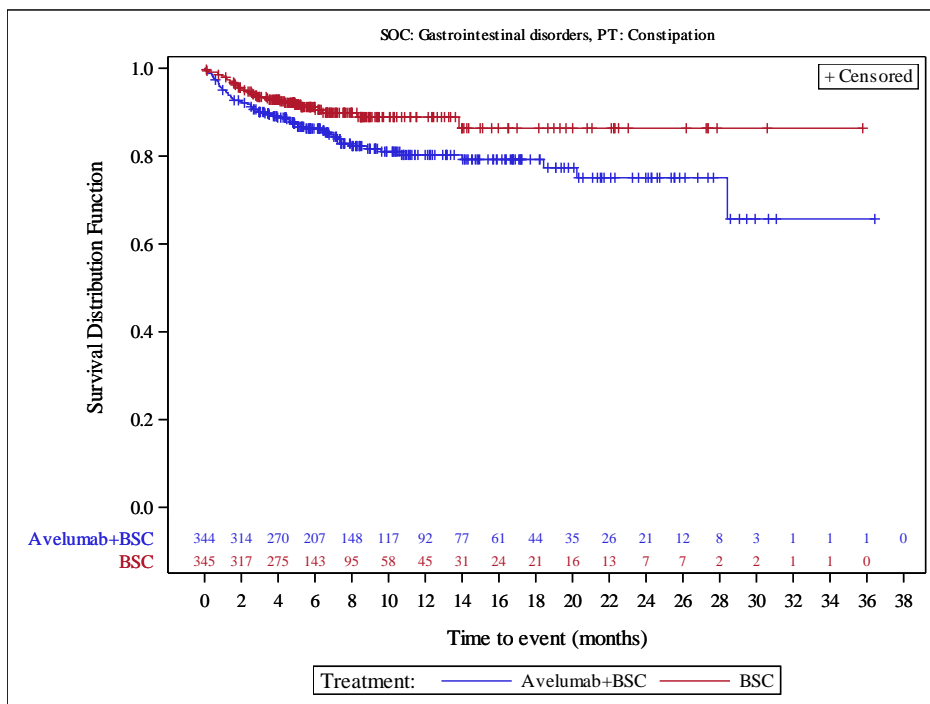


Abbildung 41 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Obstipation (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

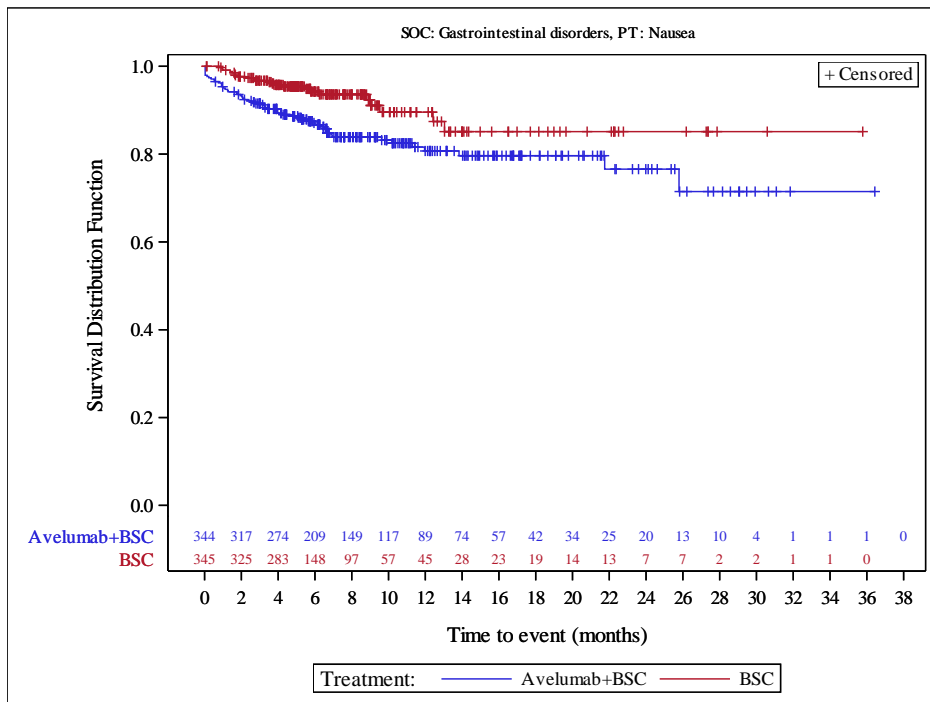


Abbildung 42 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Übelkeit (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

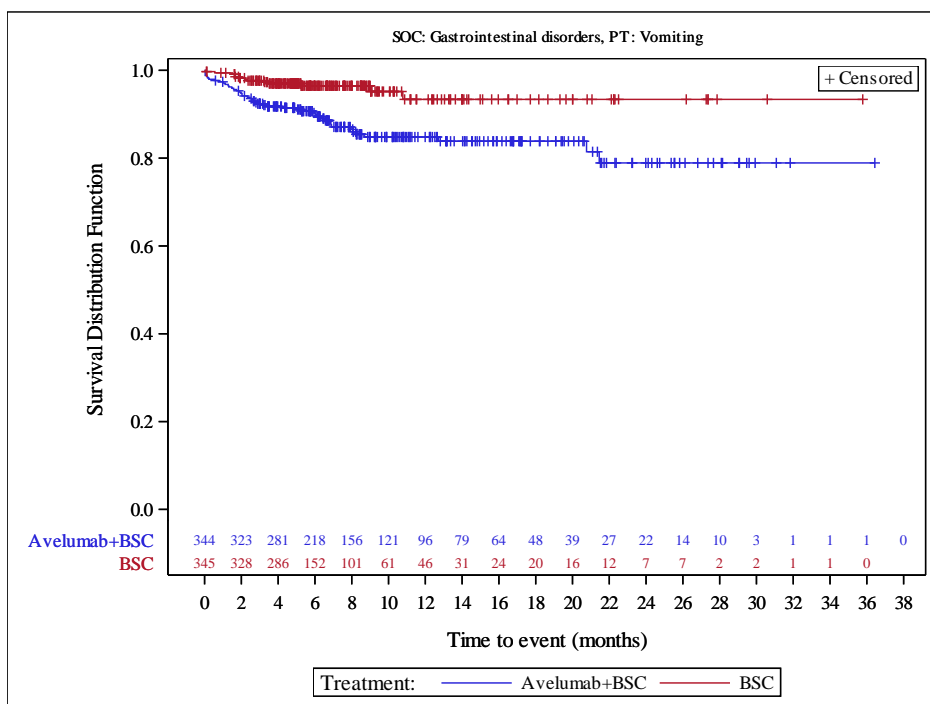


Abbildung 43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Erbrechen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

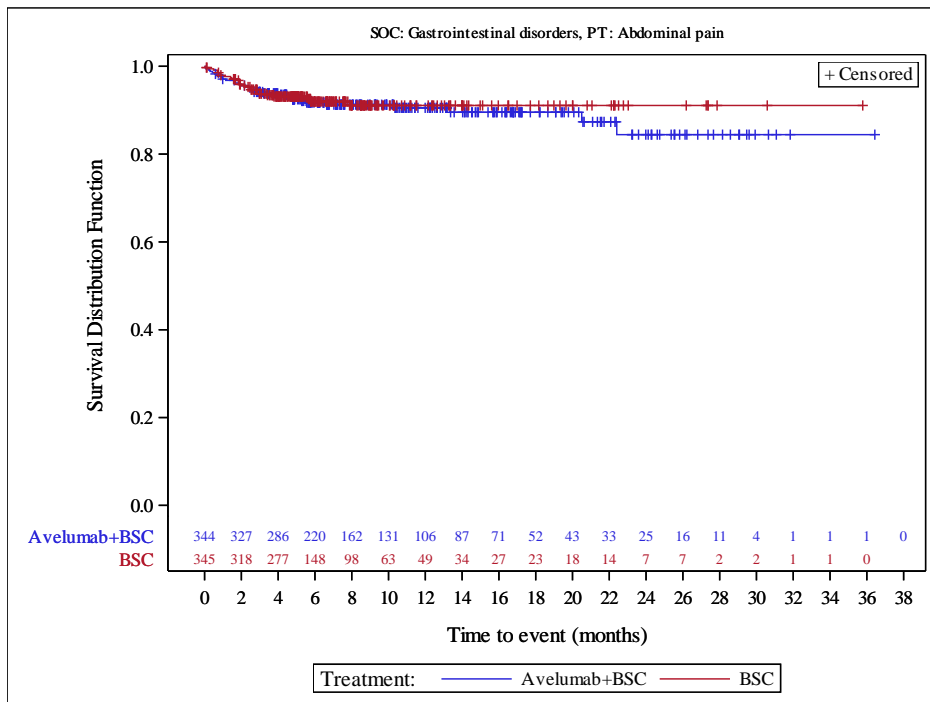


Abbildung 44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Abdominalschmerz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

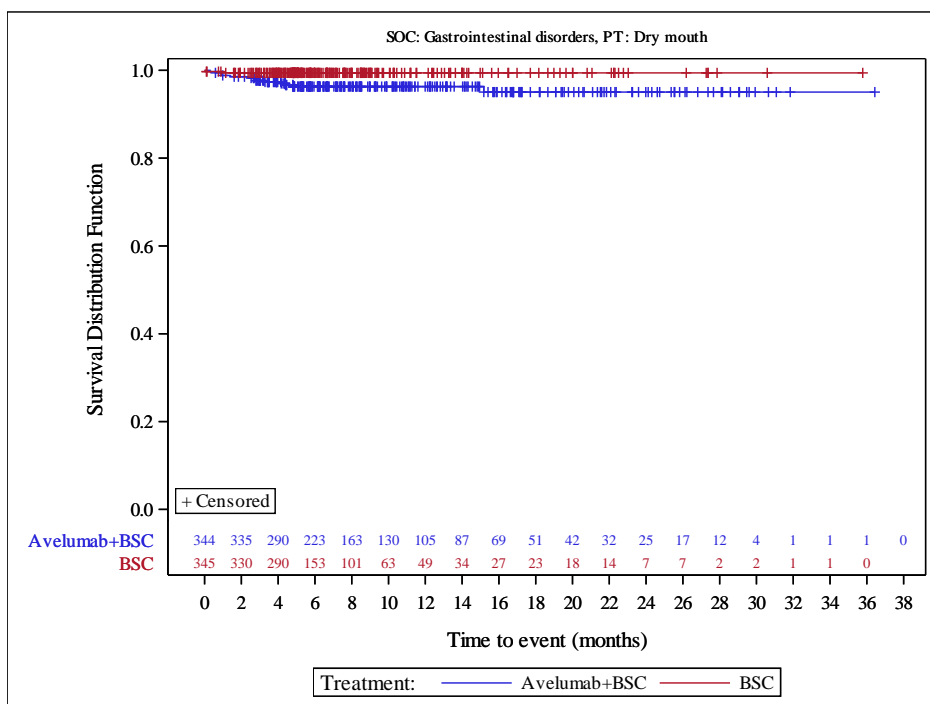


Abbildung 45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Mundtrockenheit (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

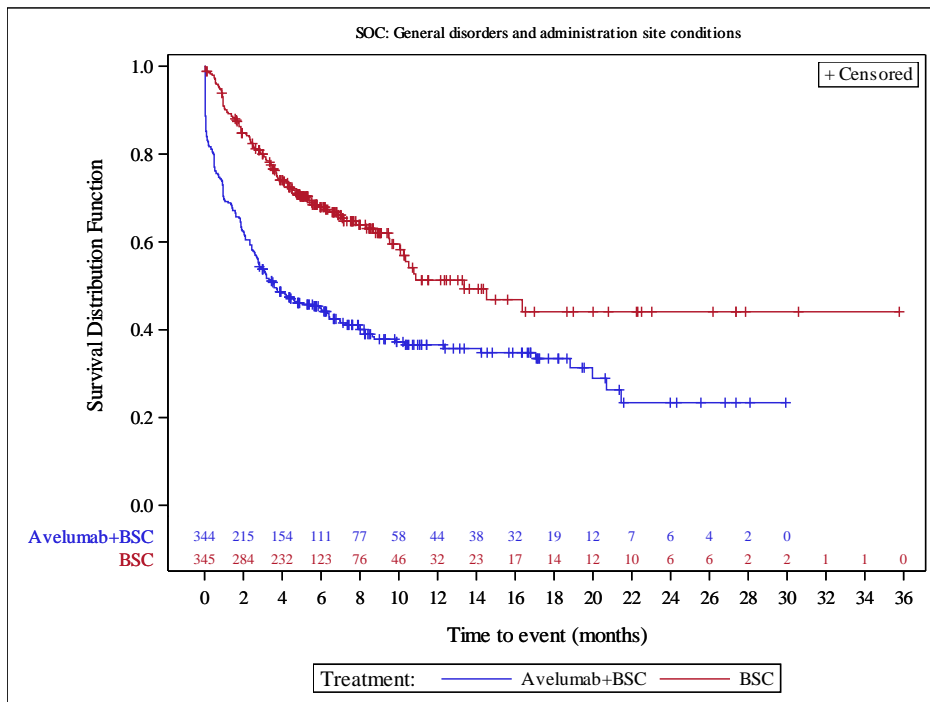


Abbildung 46 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

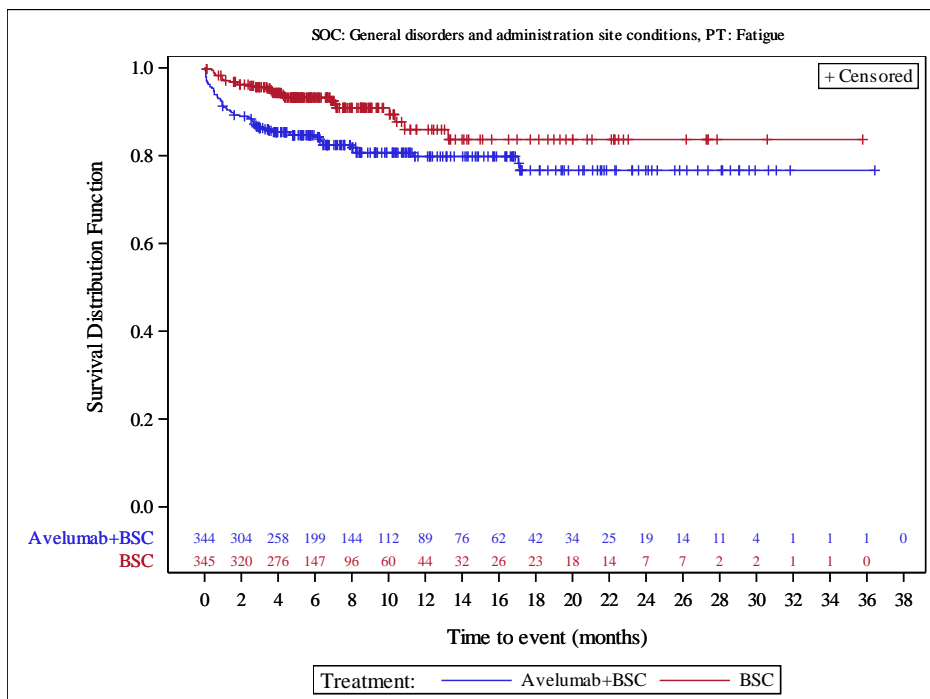


Abbildung 47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ermüdung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

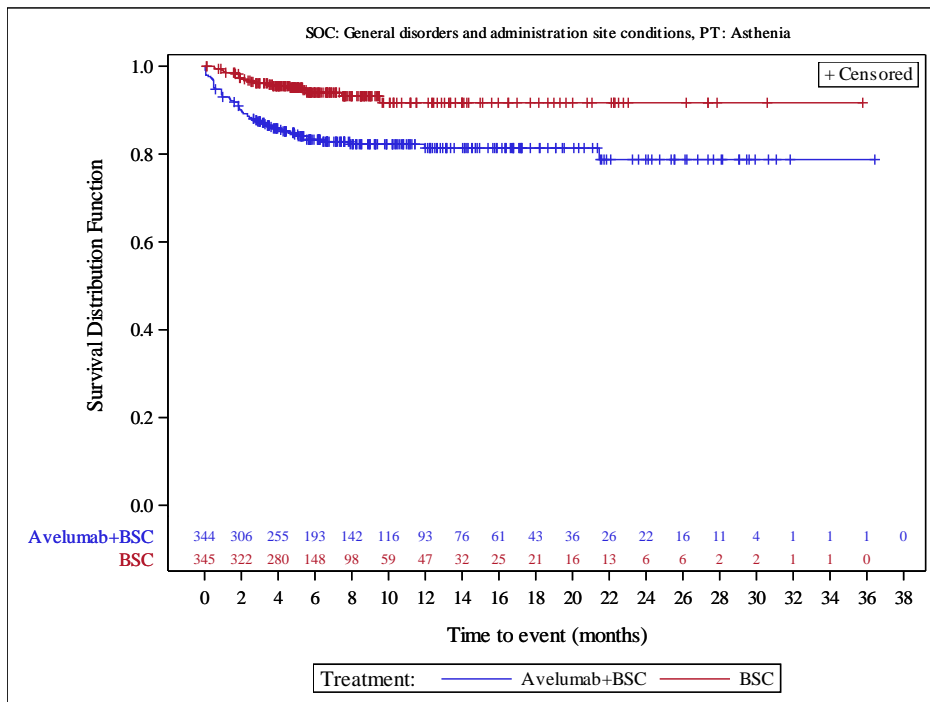


Abbildung 48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Asthenie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

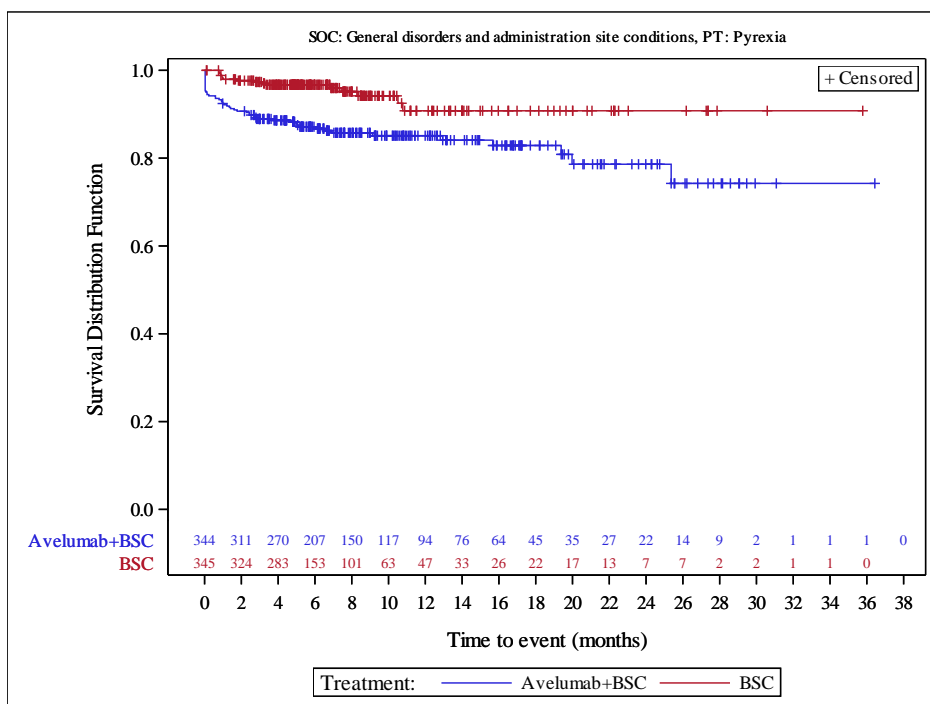


Abbildung 49 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Fieber (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

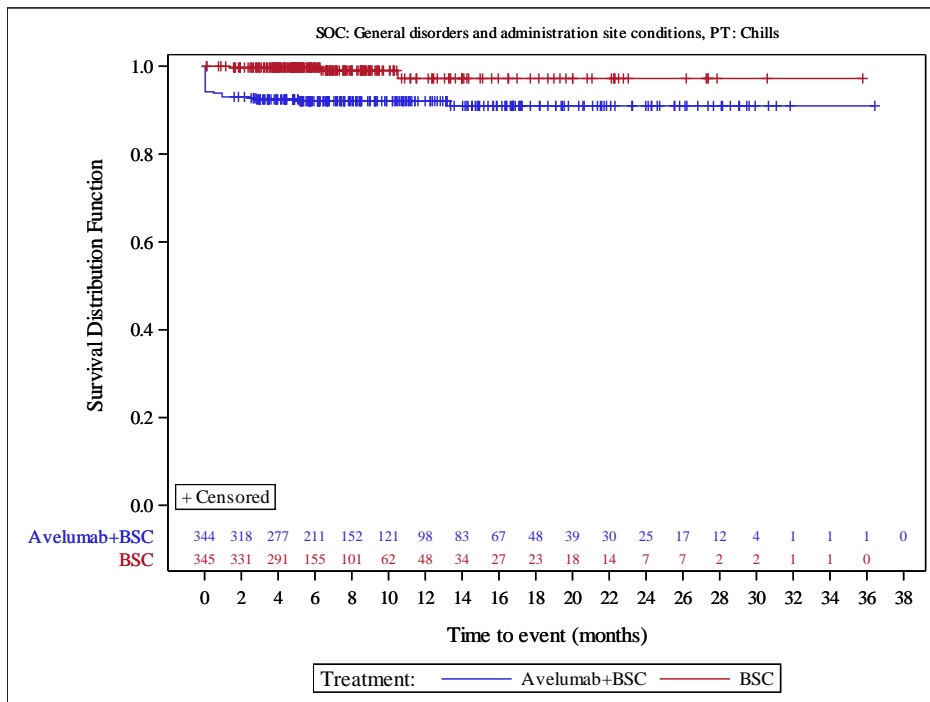


Abbildung 50 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schüttelfrost (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

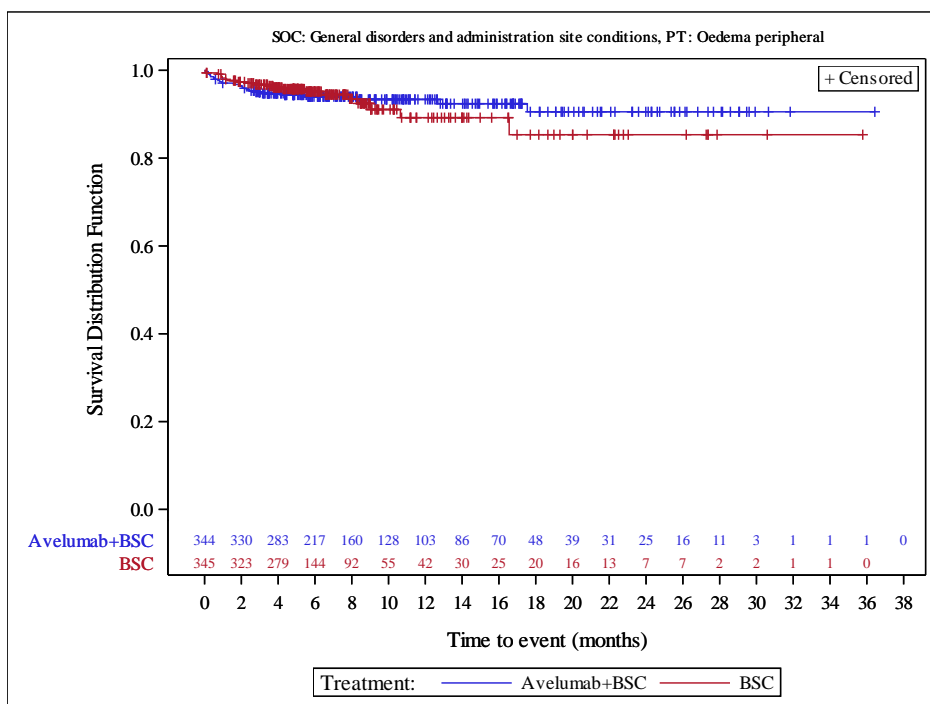


Abbildung 51 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ödem peripher (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

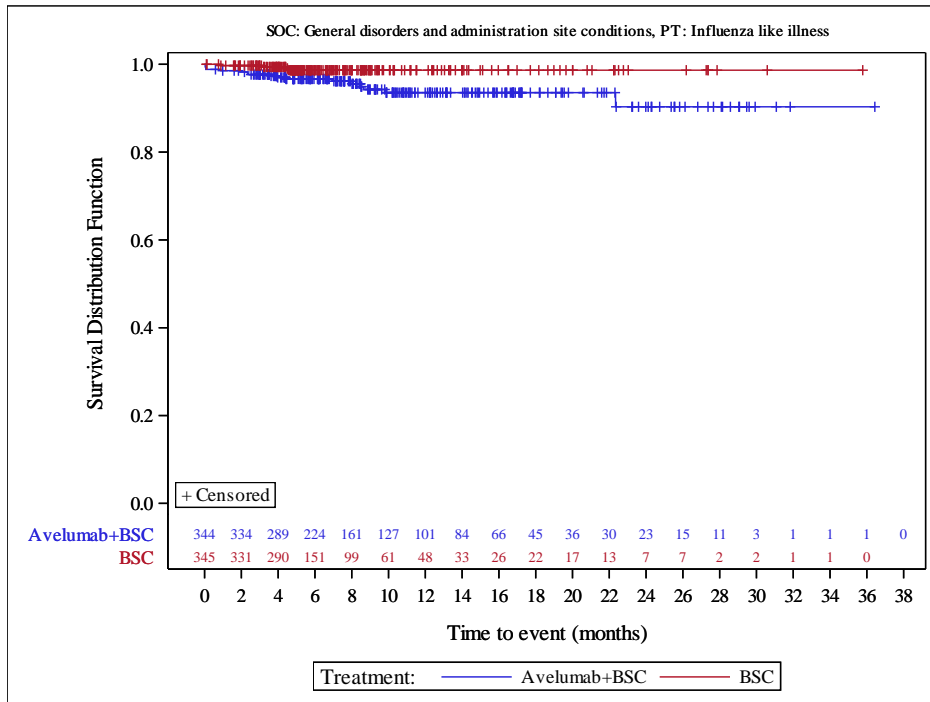


Abbildung 52 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Grippeähnliche Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

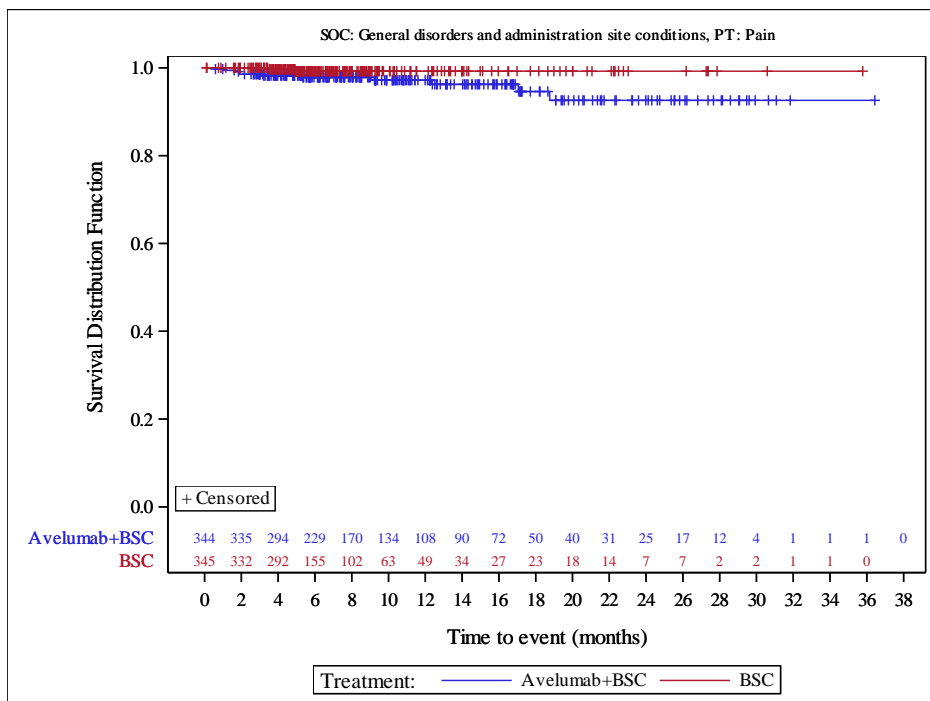


Abbildung 53 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

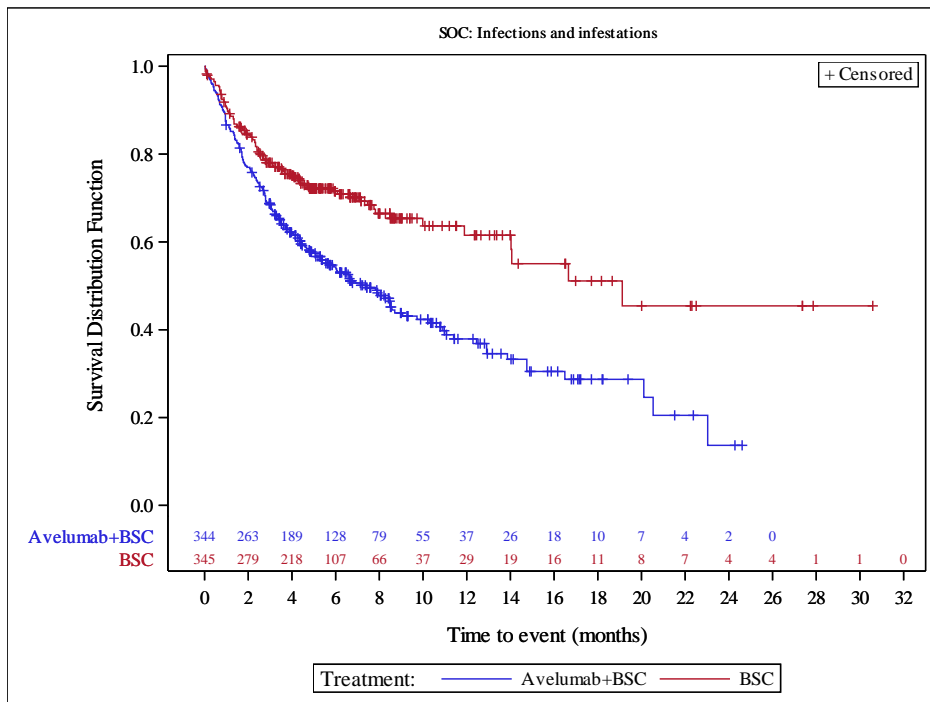


Abbildung 54 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

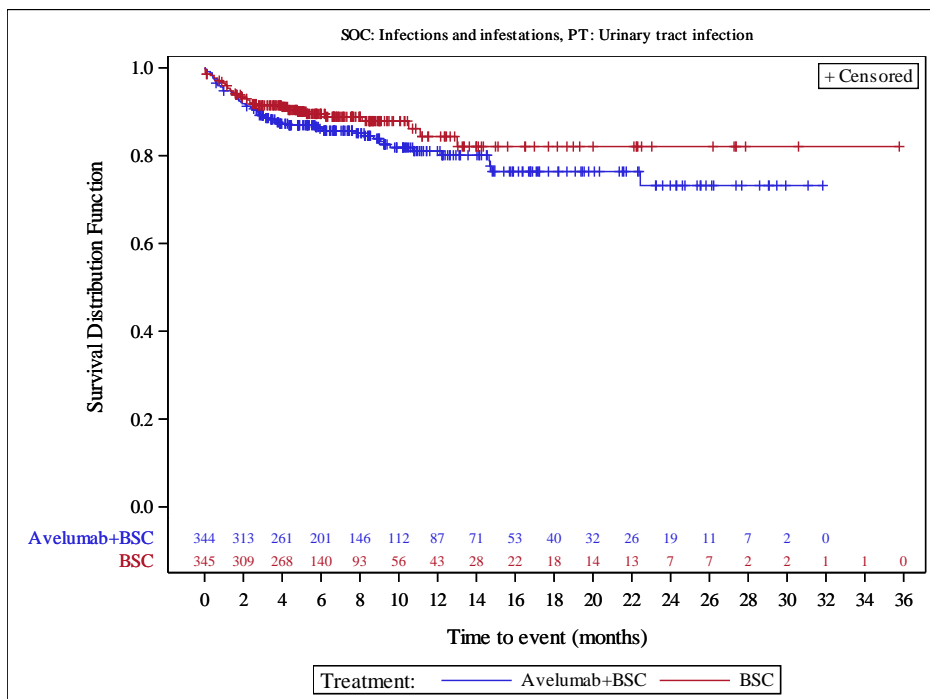


Abbildung 55 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Harnwegsinfektion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

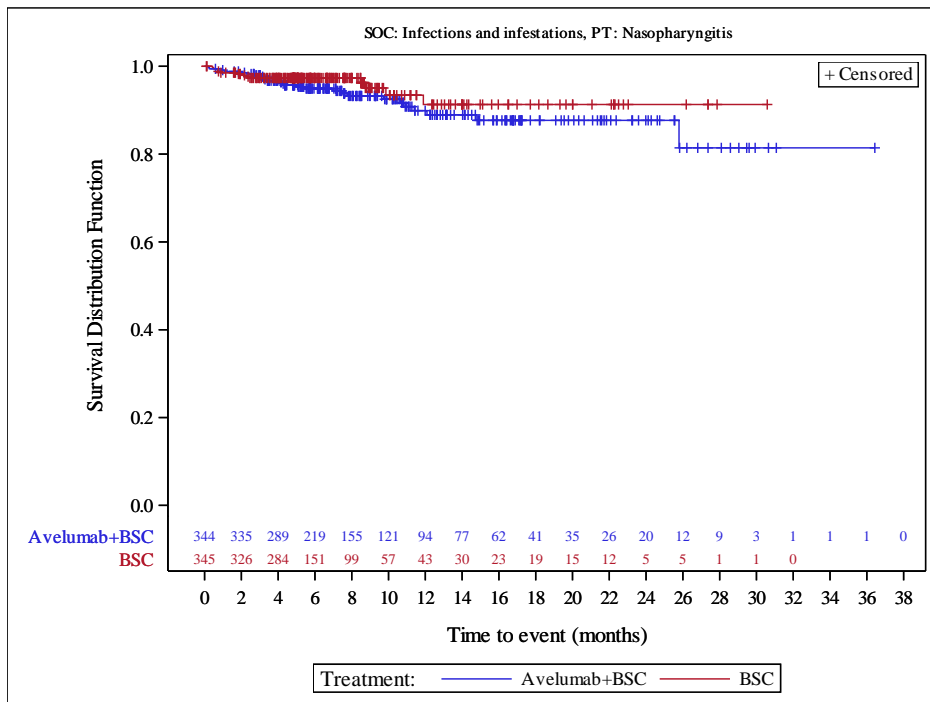


Abbildung 56 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Nasopharyngitis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

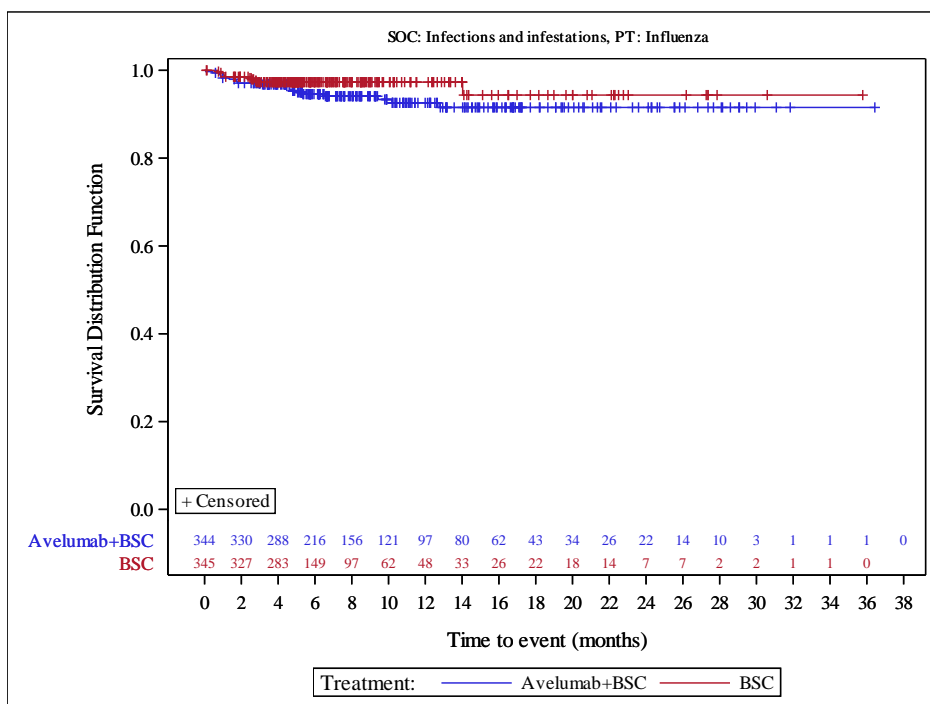


Abbildung 57 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Grippe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

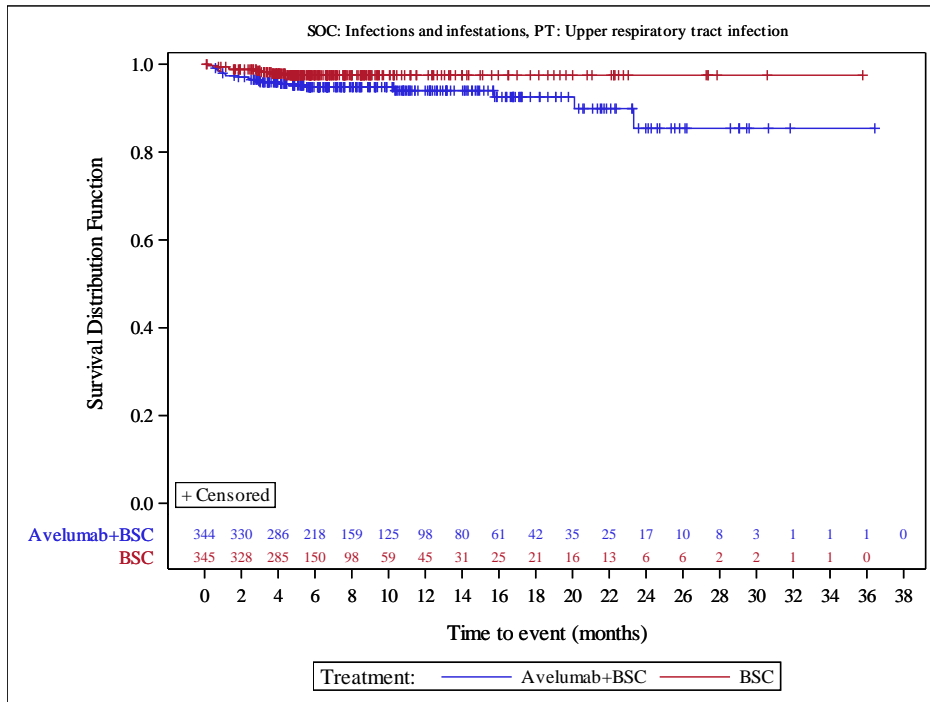


Abbildung 58 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Infektion der oberen Atemwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

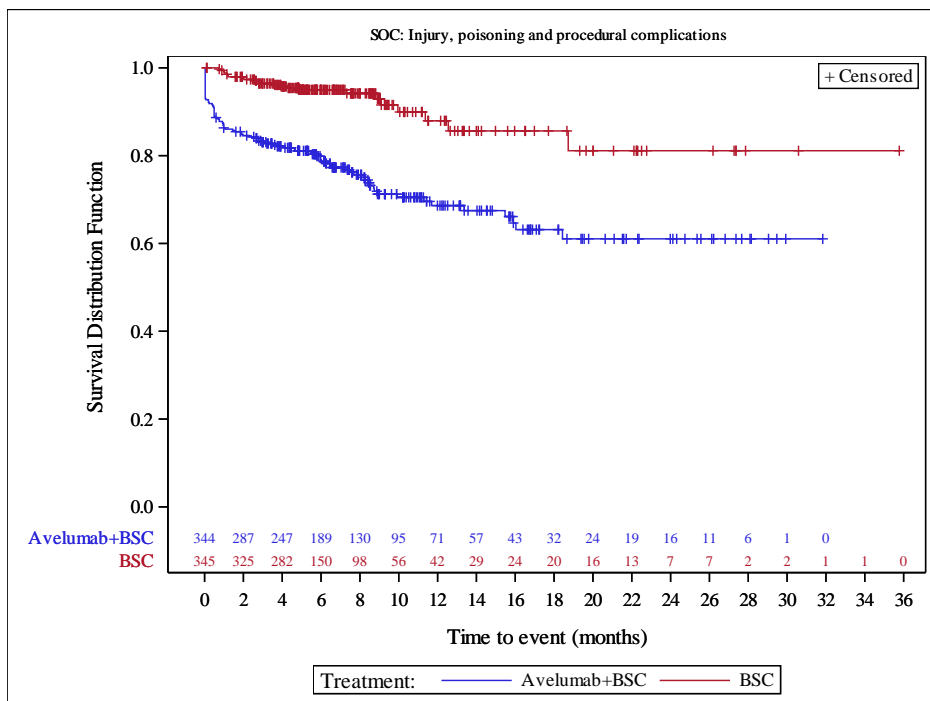


Abbildung 59 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

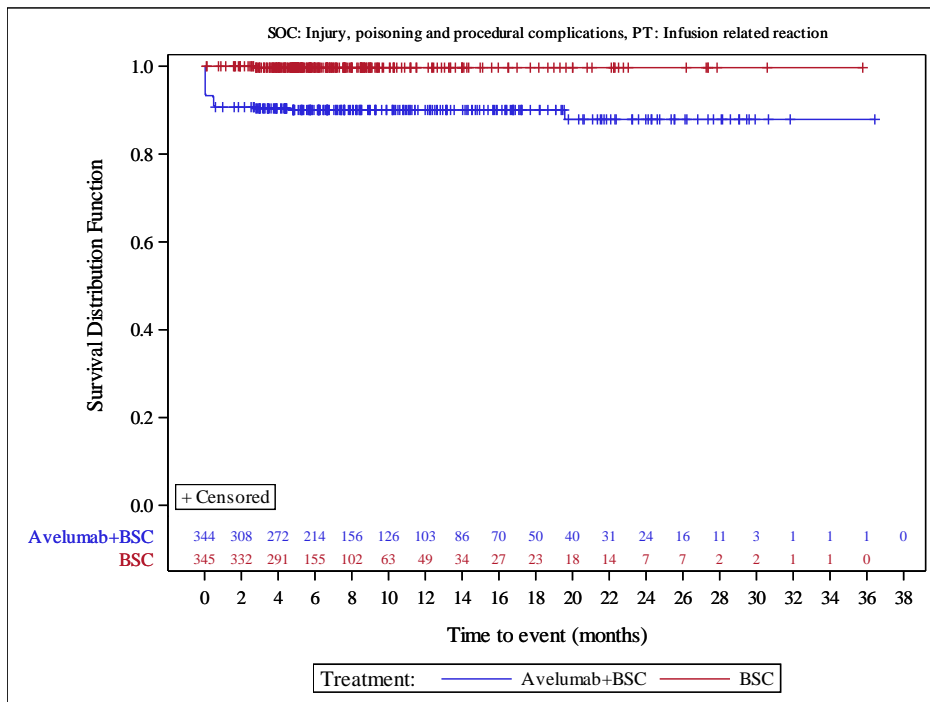


Abbildung 60 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

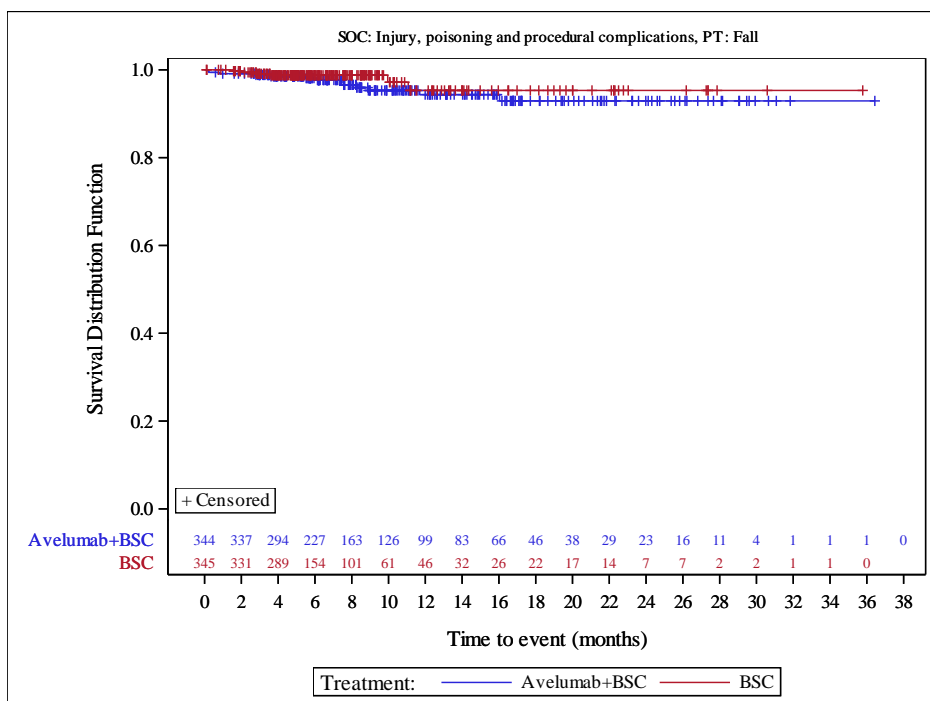


Abbildung 61 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Sturz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

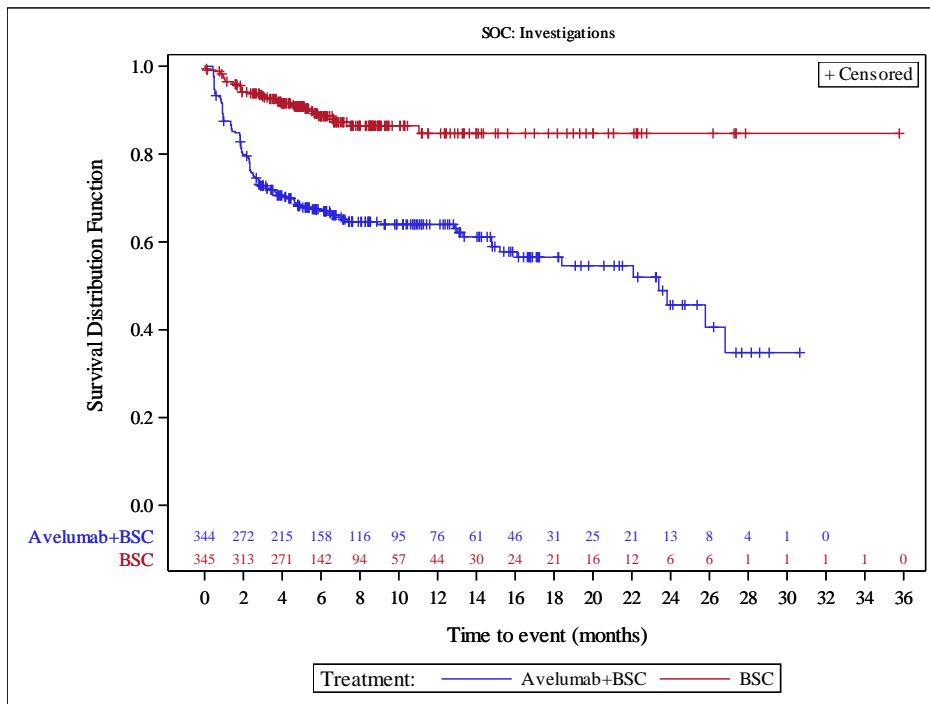


Abbildung 62 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

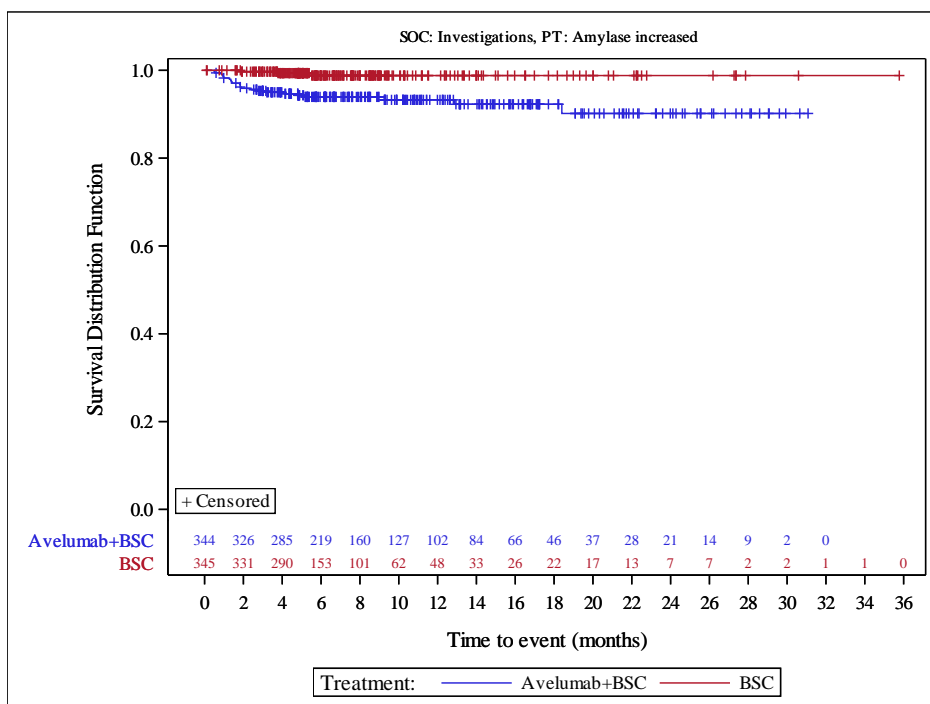


Abbildung 63 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Amylase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

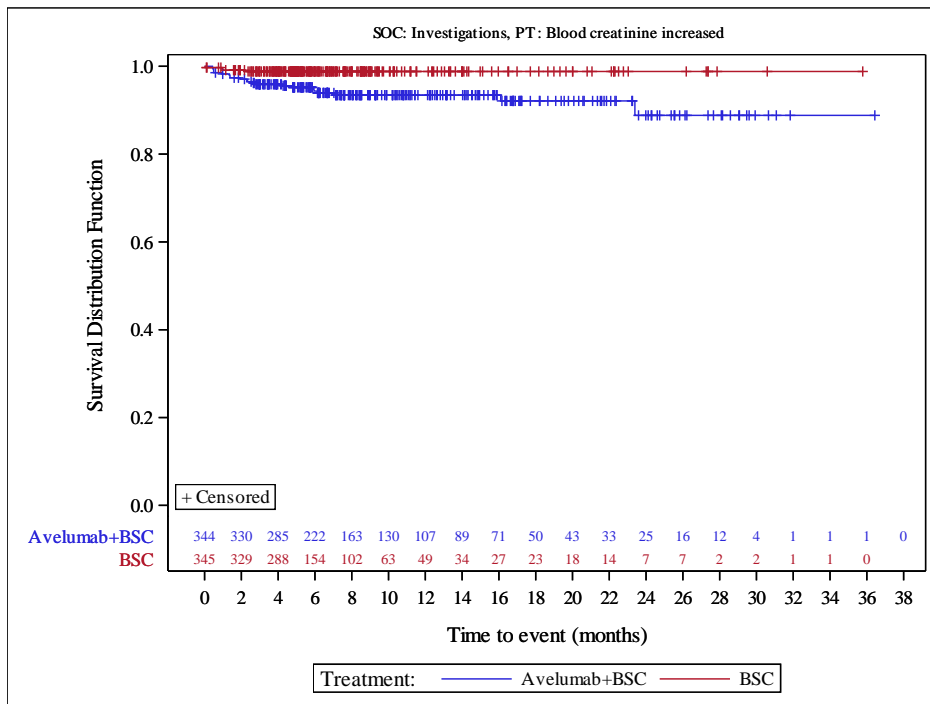


Abbildung 64 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

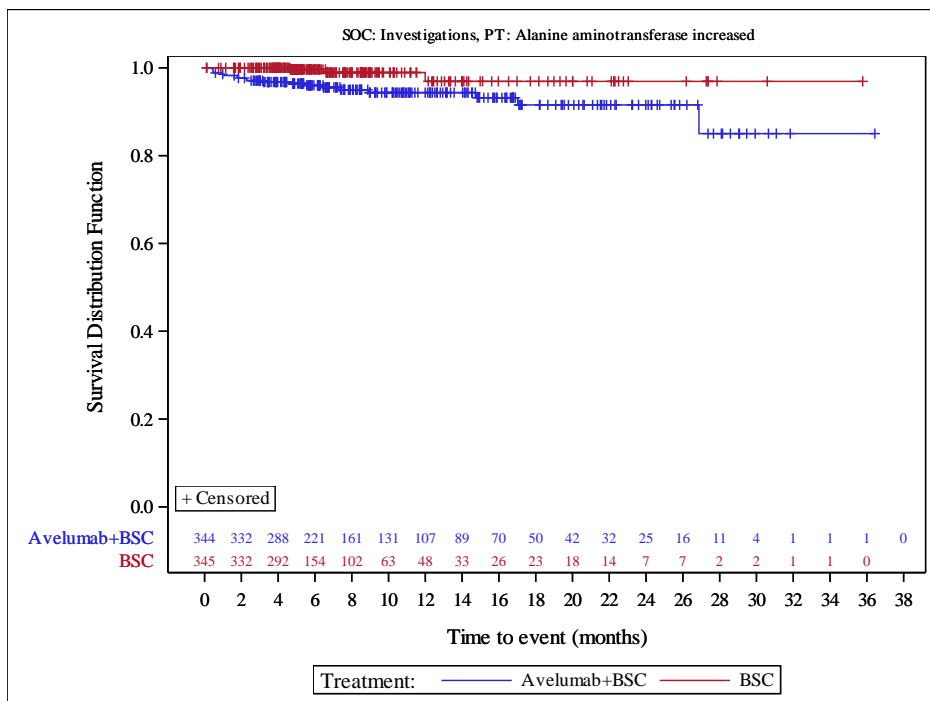


Abbildung 65 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Alaninaminotransferase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

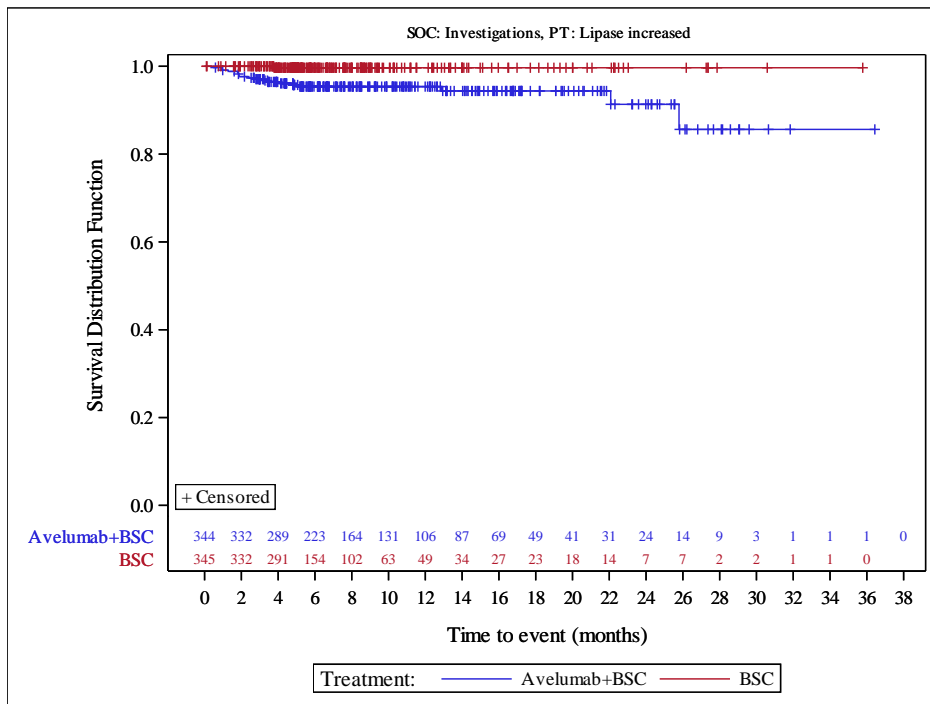


Abbildung 66 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Lipase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

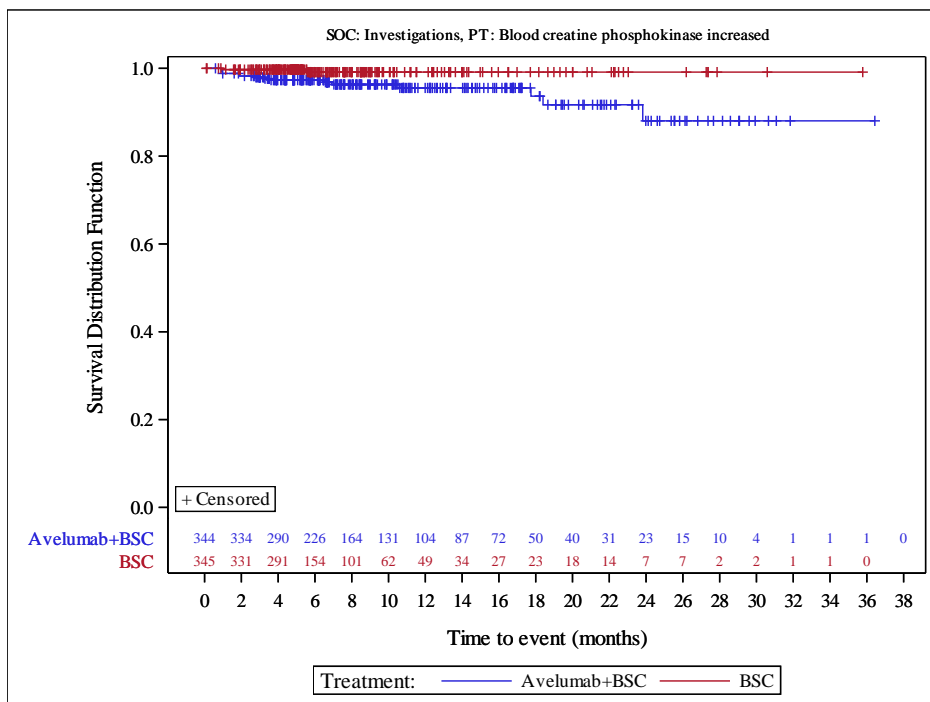


Abbildung 67 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

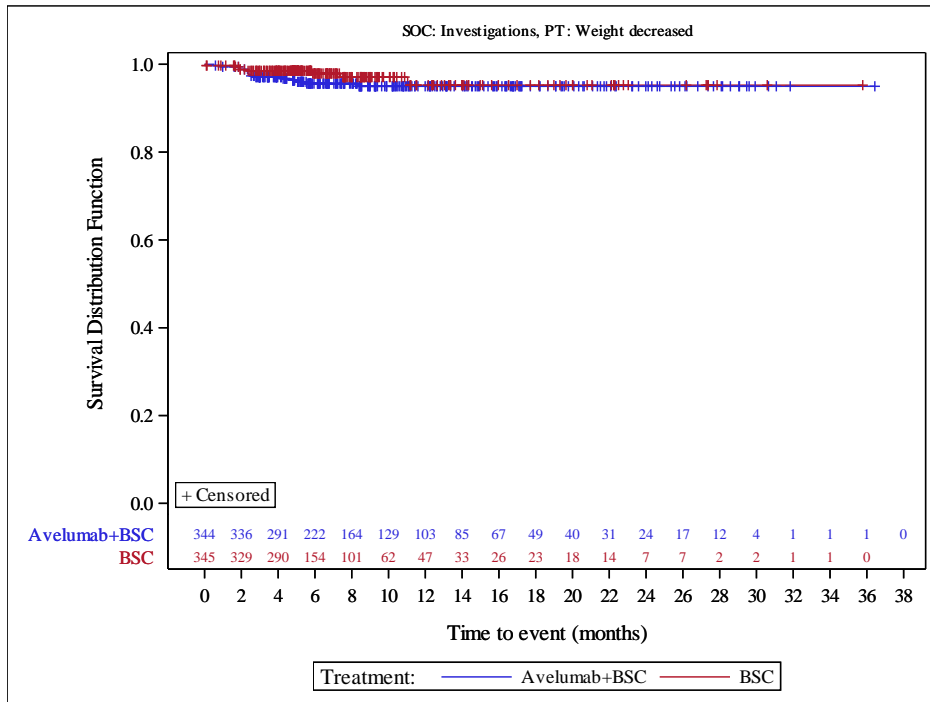


Abbildung 68 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Gewicht erniedrigt (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

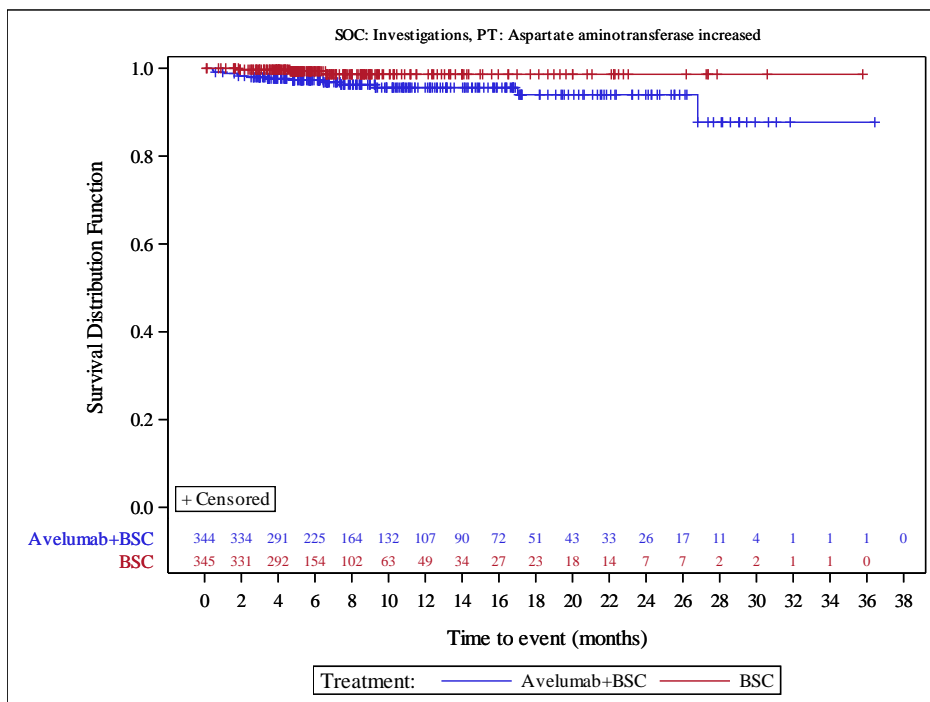


Abbildung 69 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Aspartataminotransferase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

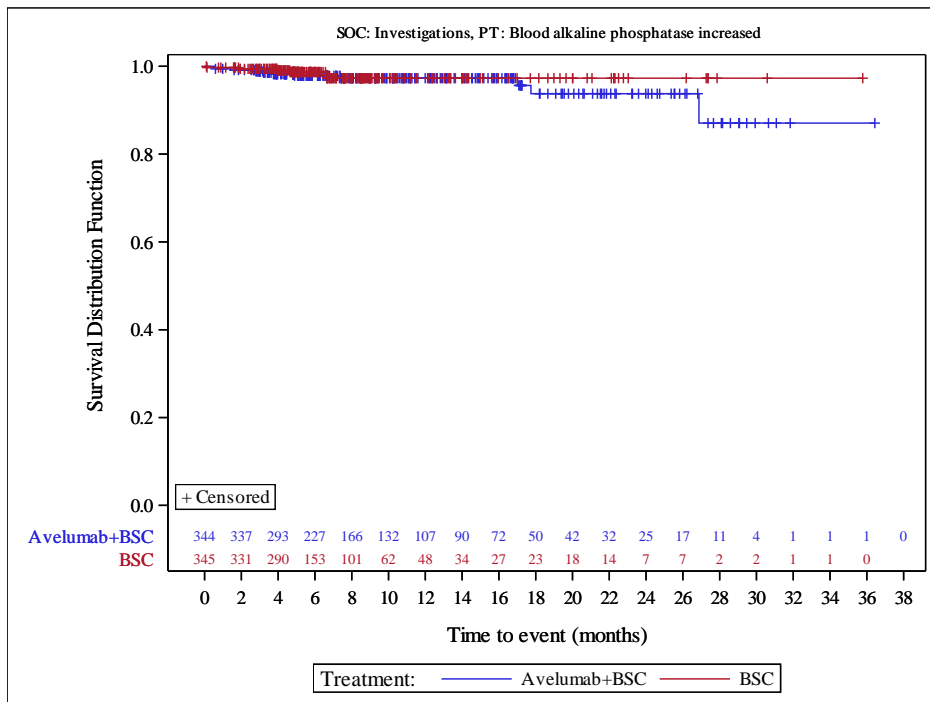


Abbildung 70 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

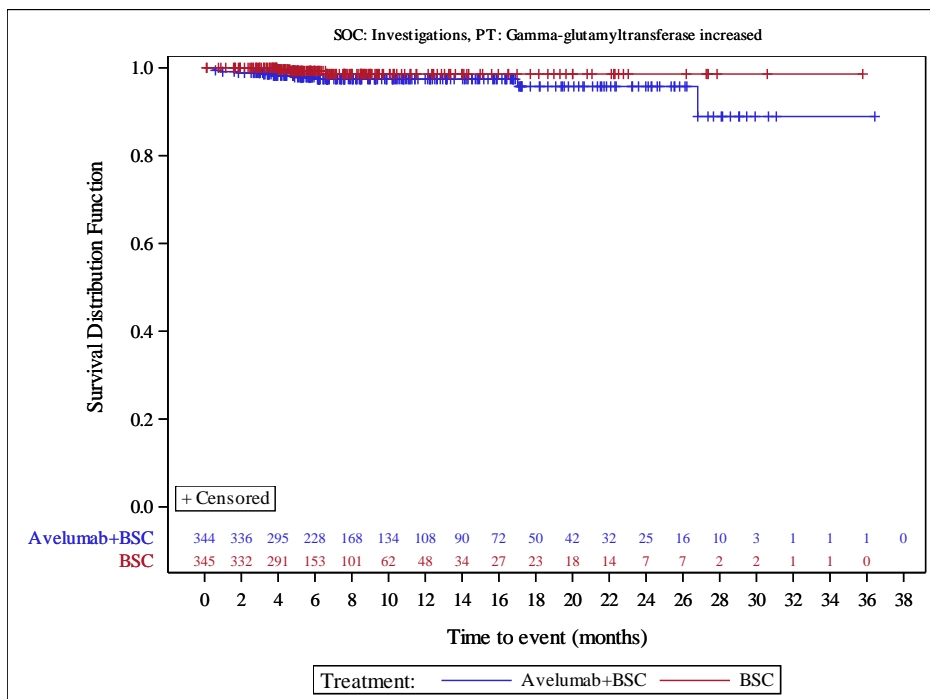


Abbildung 71 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

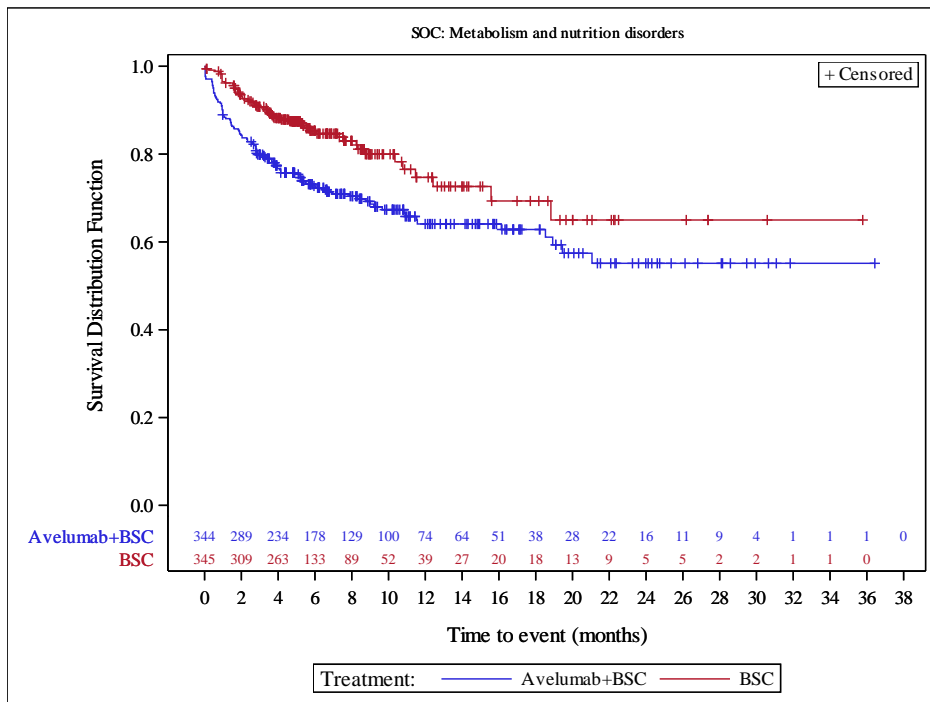


Abbildung 72 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

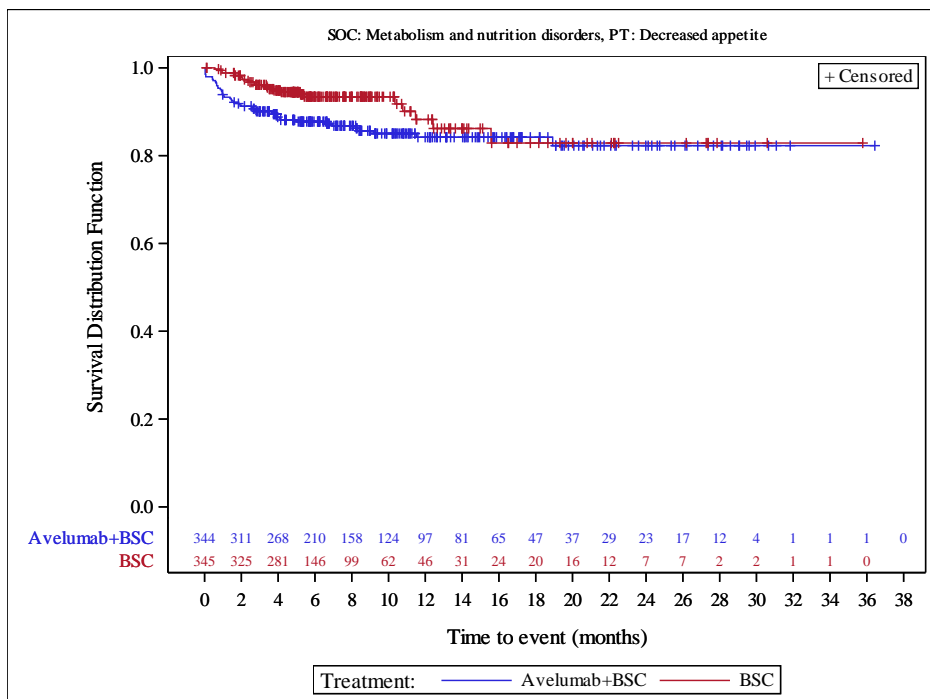


Abbildung 73 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

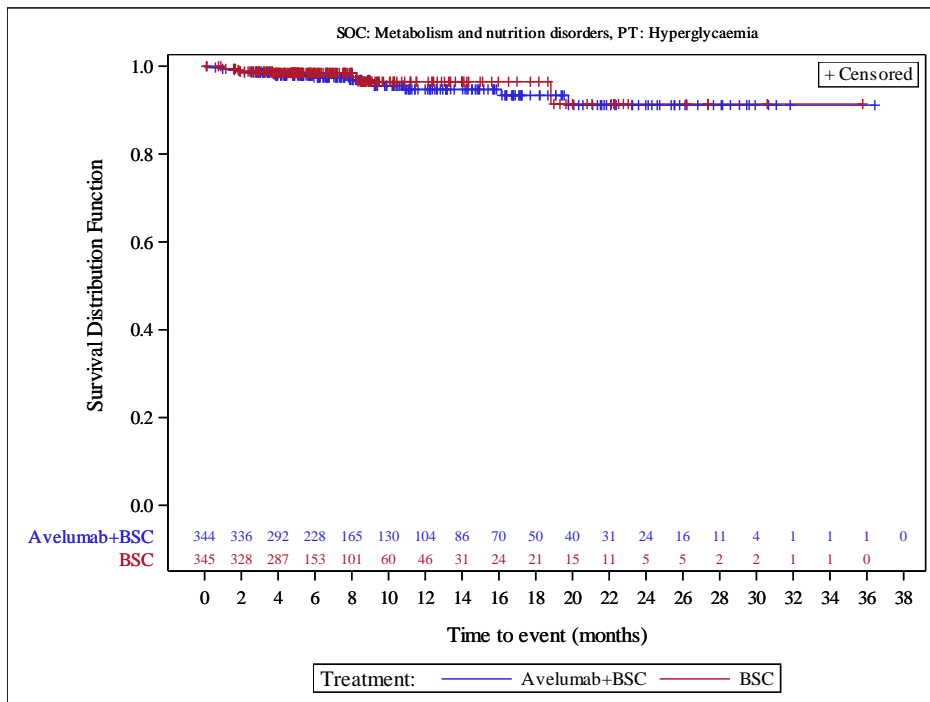


Abbildung 74 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperglykämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

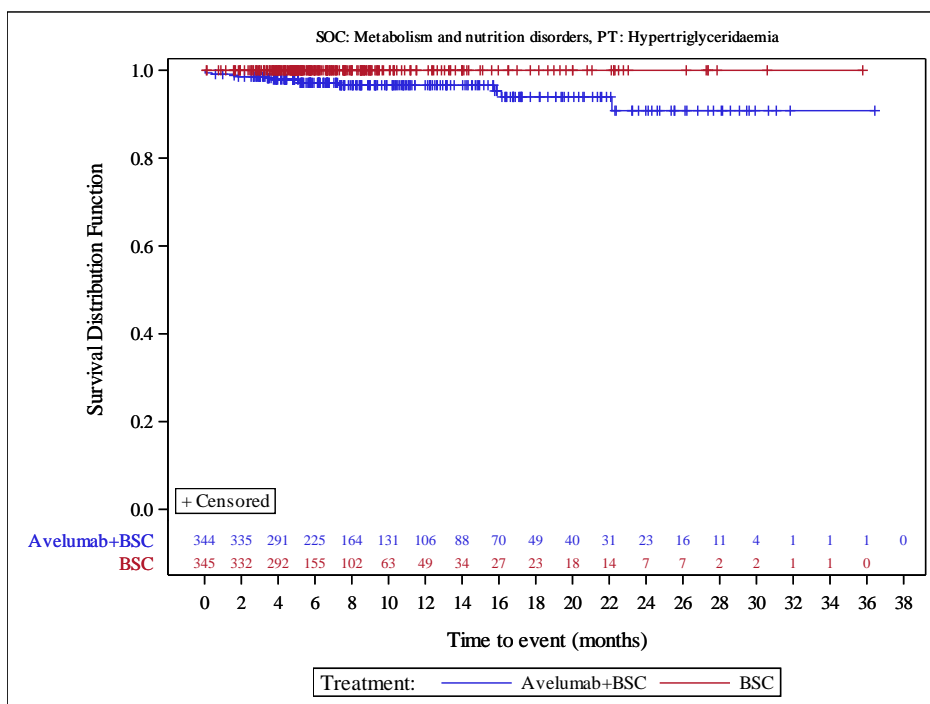


Abbildung 75 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypertriglyzeridämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

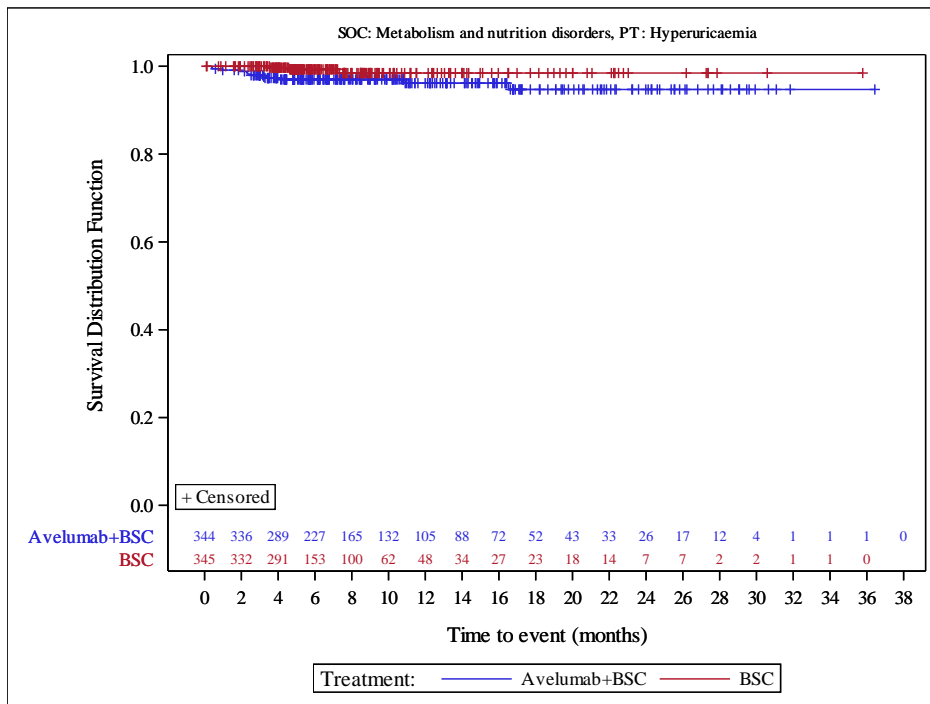


Abbildung 76 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperurikämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

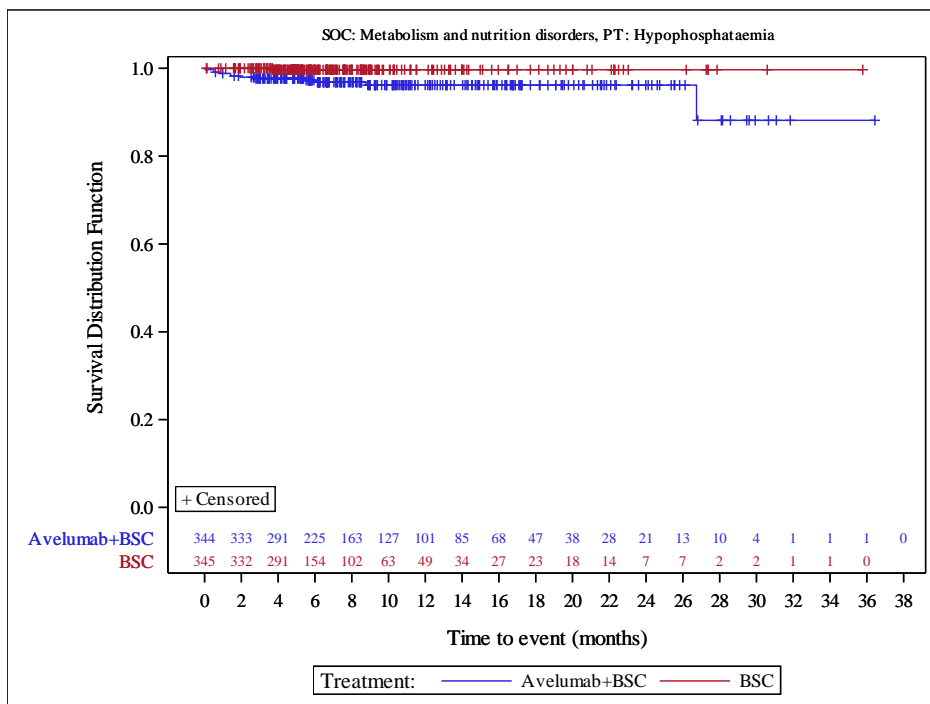


Abbildung 77 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypophosphatämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

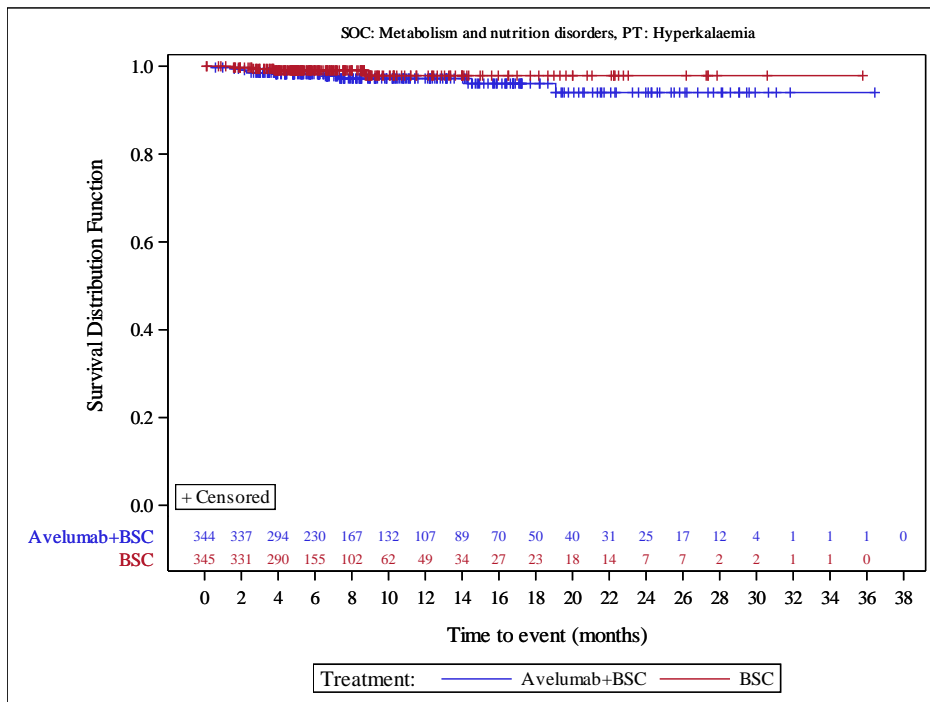


Abbildung 78 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyperkaliämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

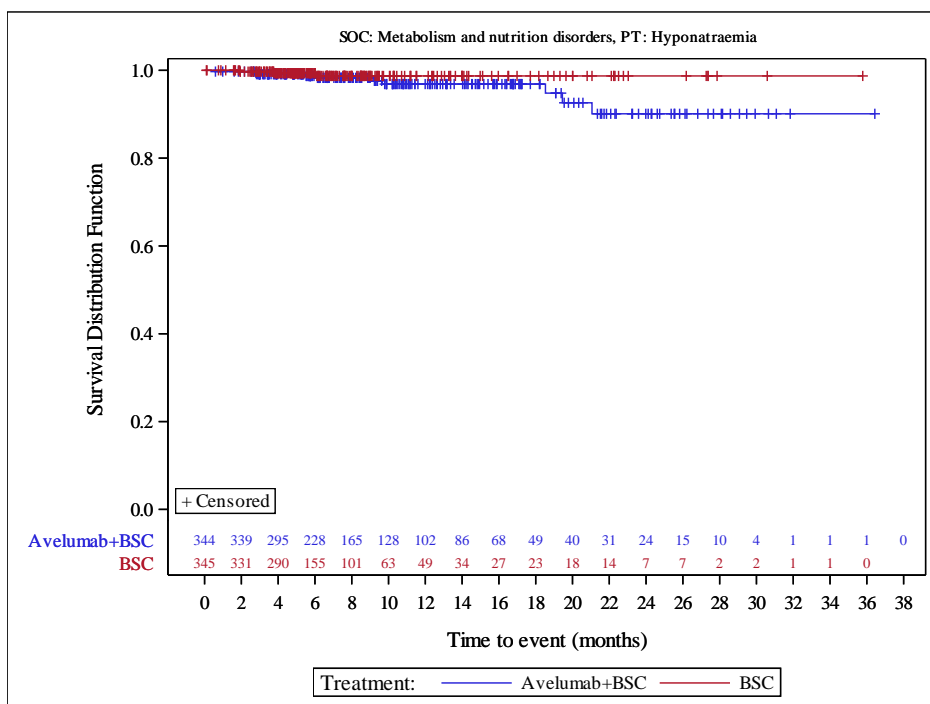


Abbildung 79 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hyponatriämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

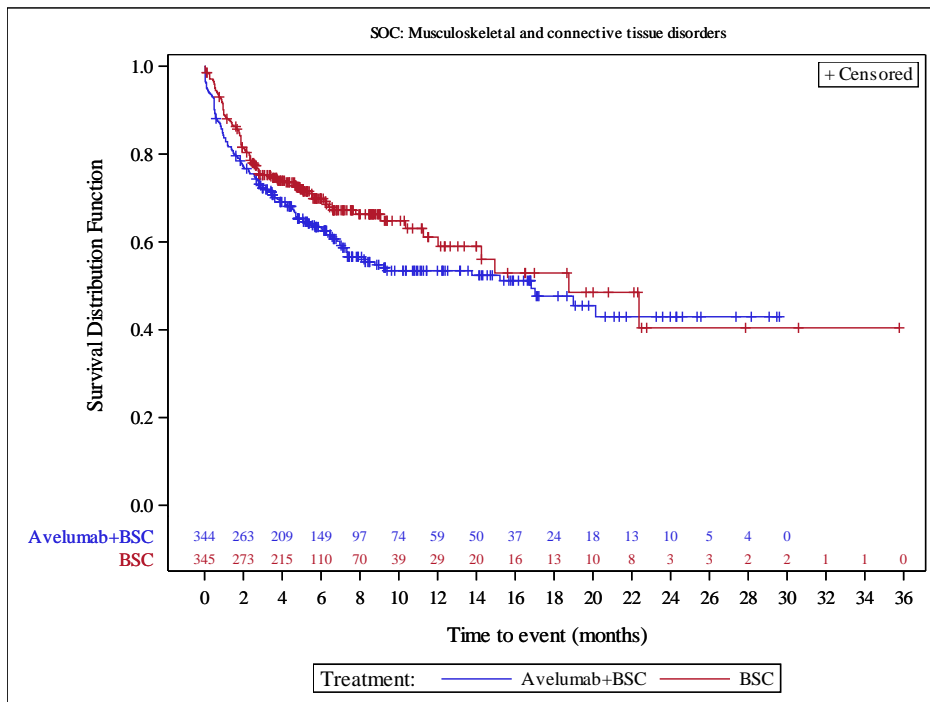


Abbildung 80 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

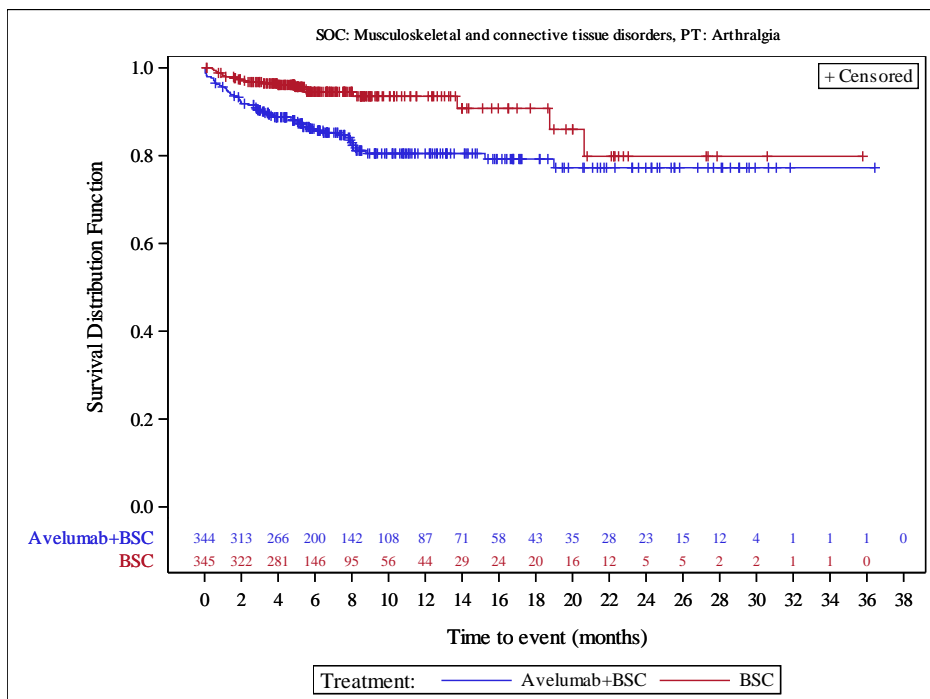


Abbildung 81 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Arthralgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

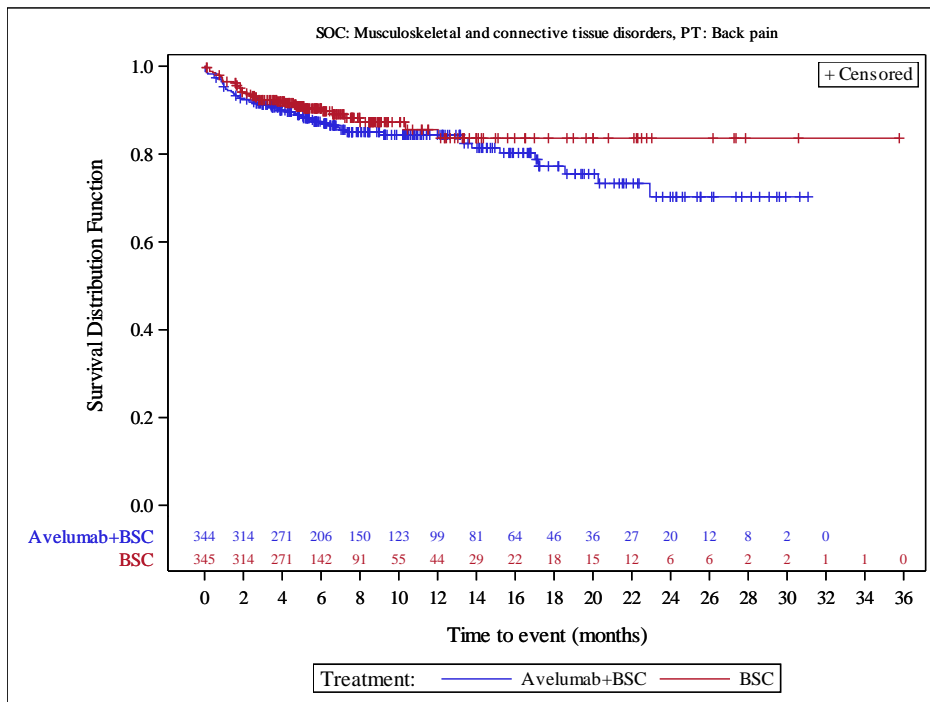


Abbildung 82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Rückenschmerzen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

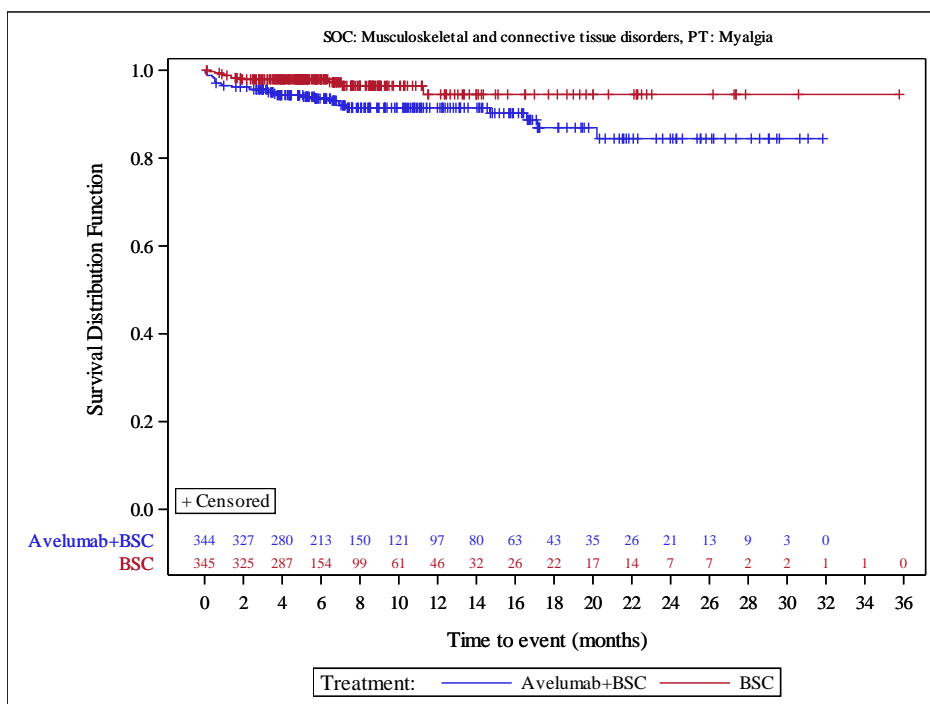


Abbildung 83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Myalgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

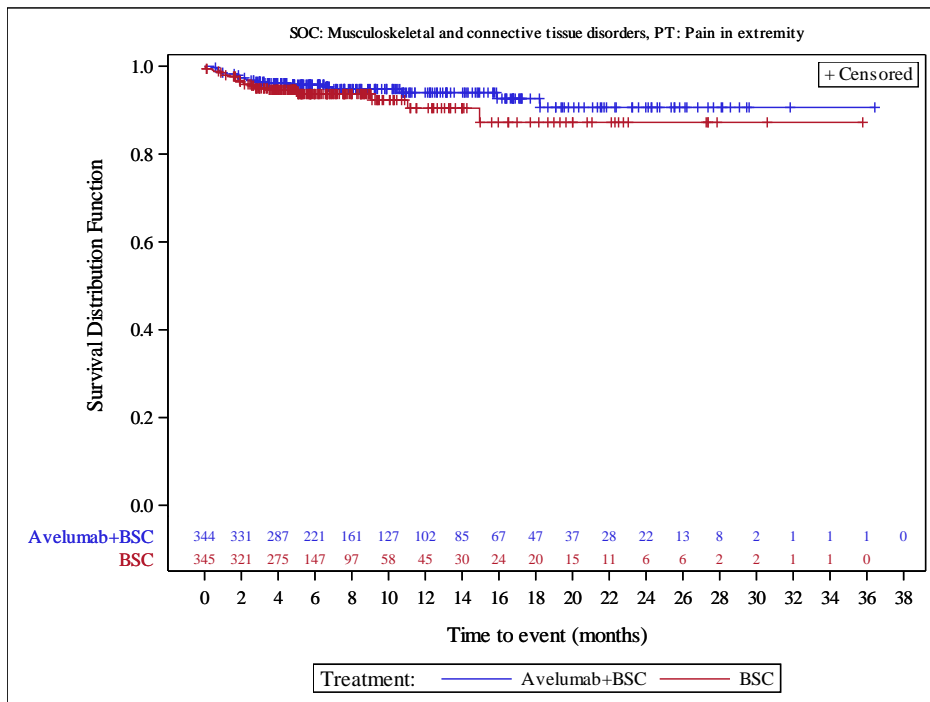


Abbildung 84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerz in einer Extremität (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

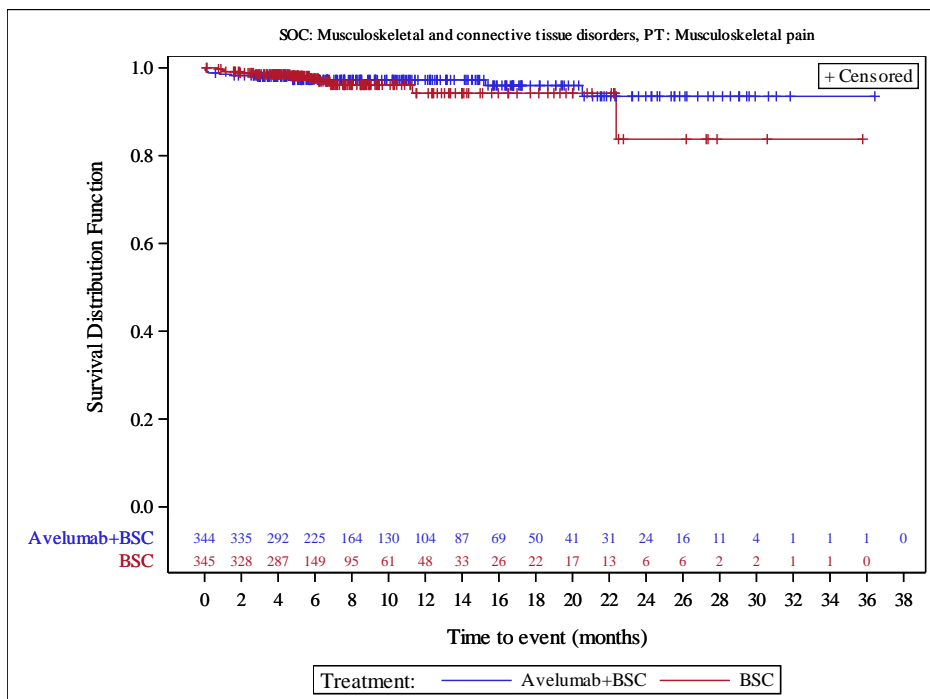


Abbildung 85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

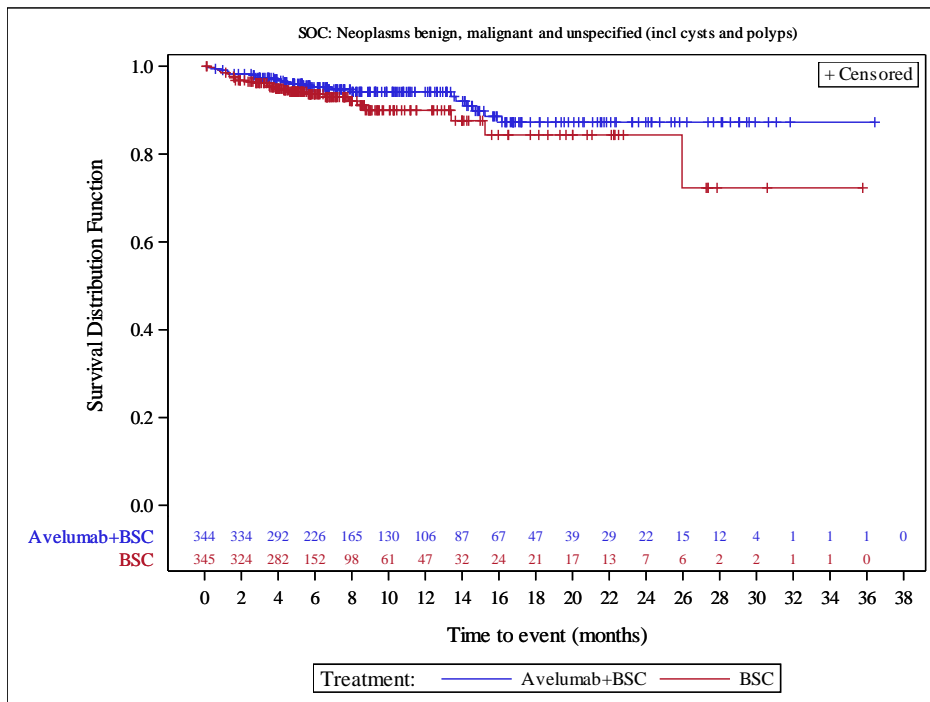


Abbildung 86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

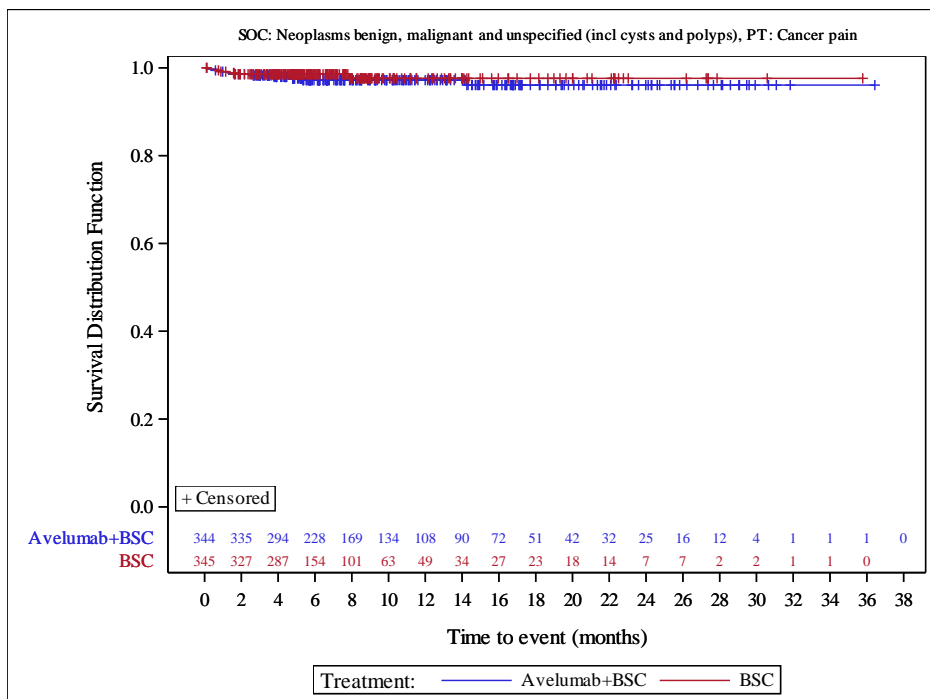


Abbildung 87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Krebschmerzen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

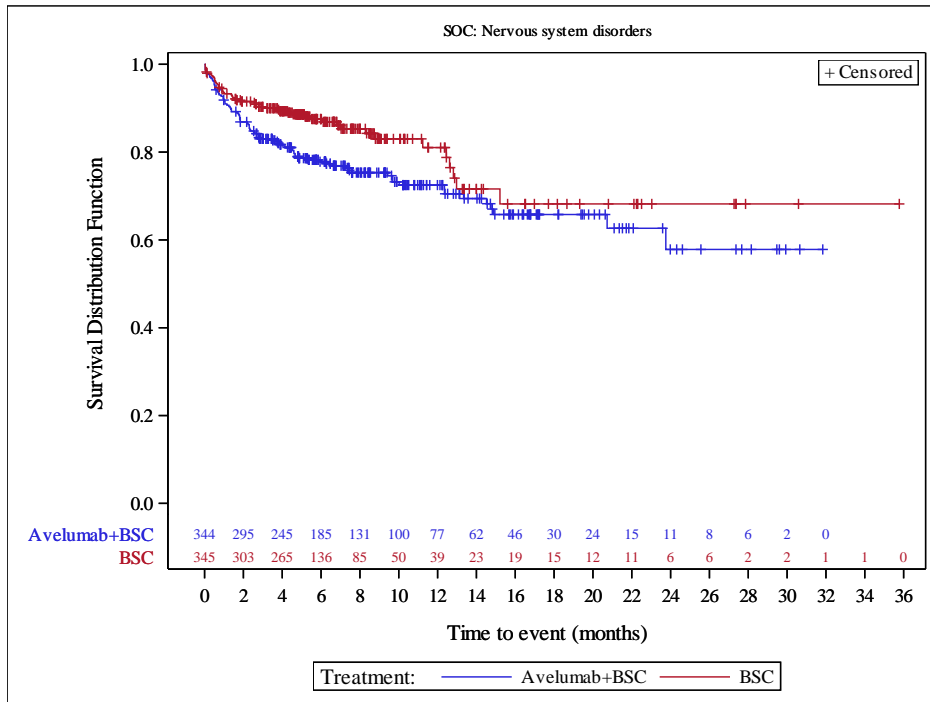


Abbildung 88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

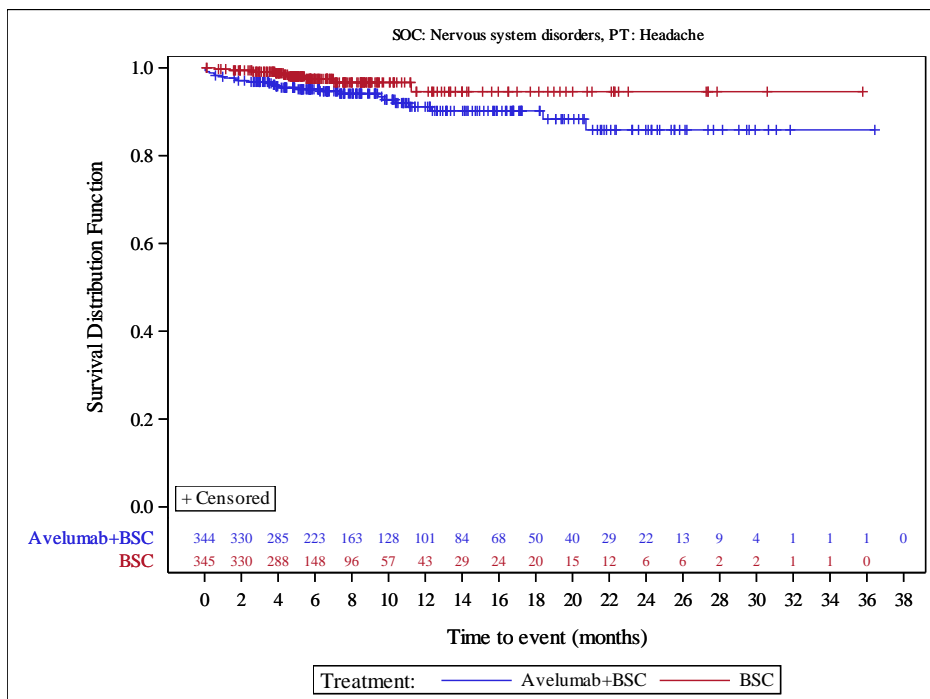


Abbildung 89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Kopfschmerzen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

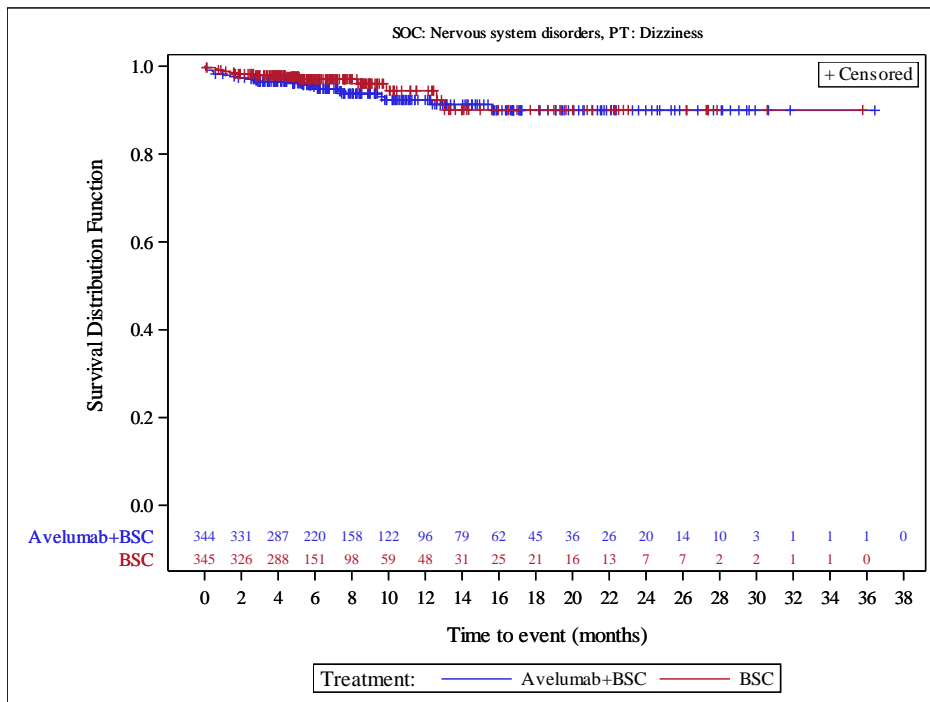


Abbildung 90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schwindelgefühl (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

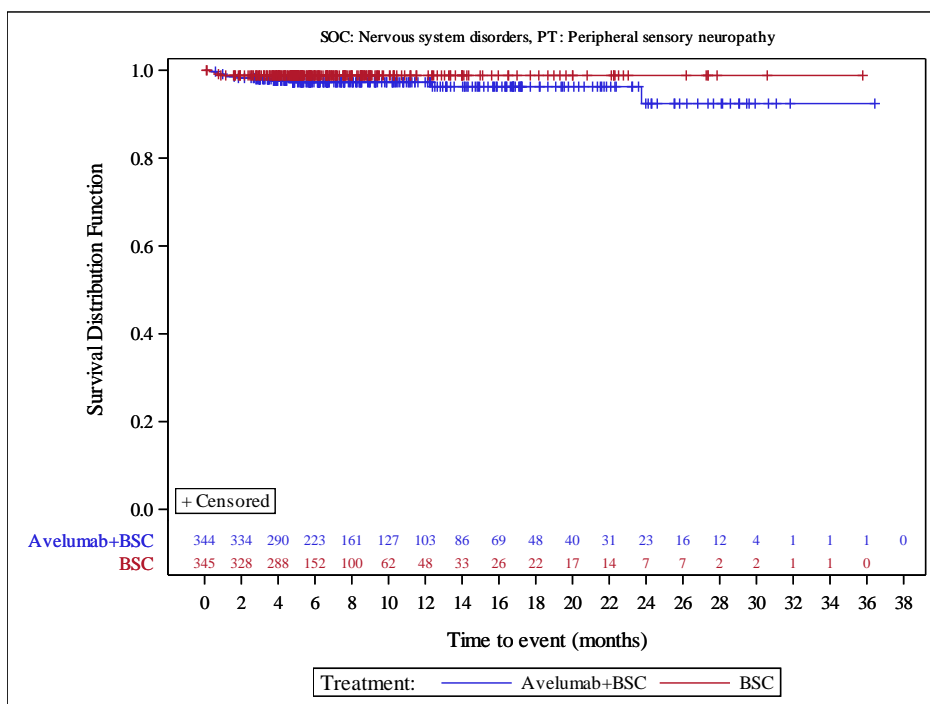


Abbildung 91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Periphere sensorische Neuropathie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

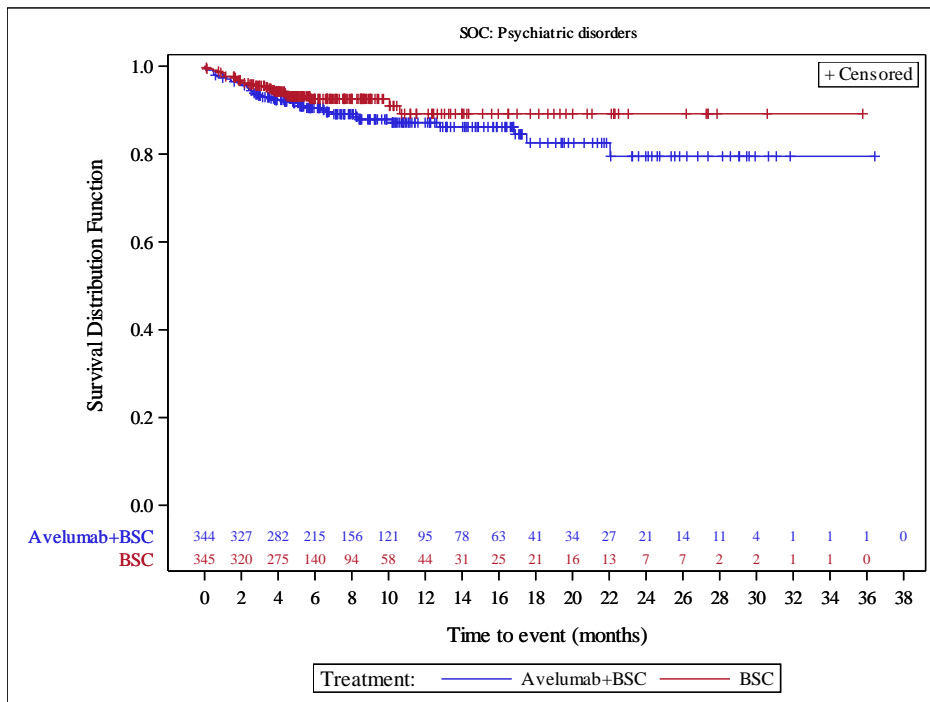


Abbildung 92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

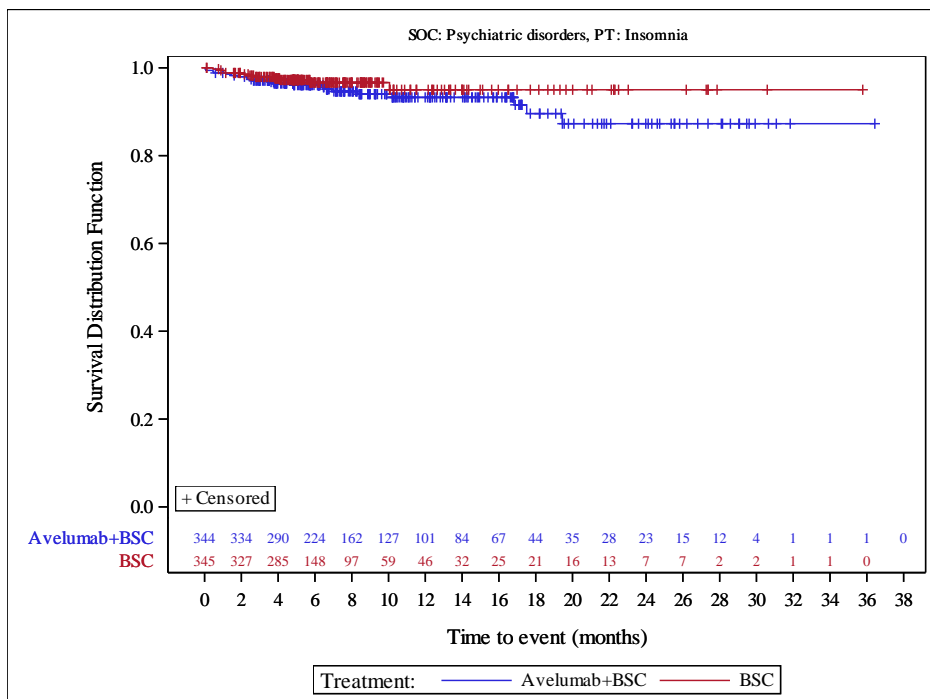


Abbildung 93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schlaflosigkeit (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

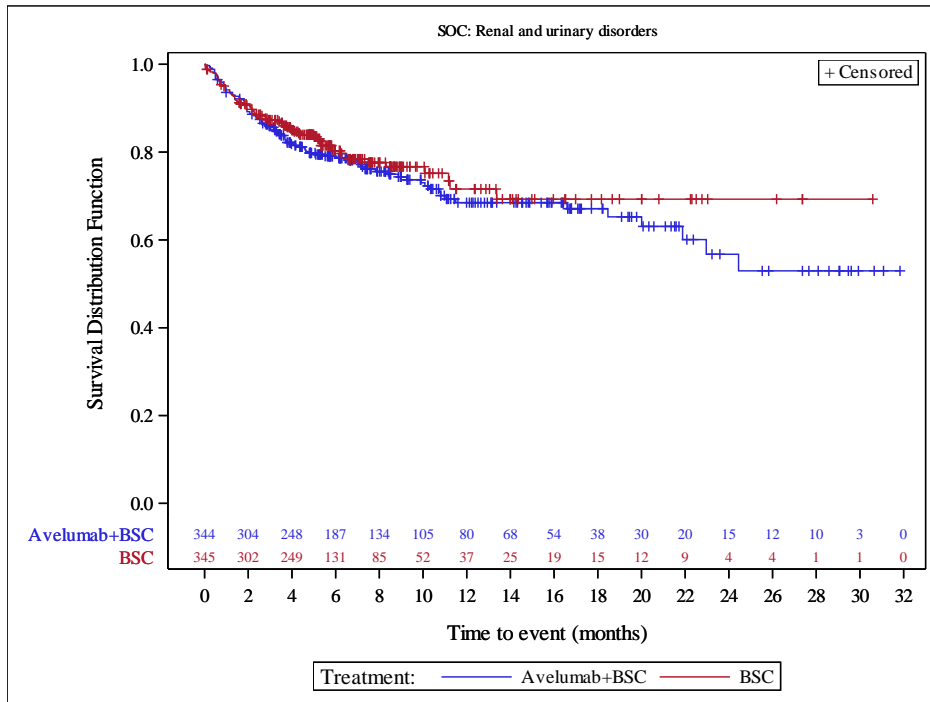


Abbildung 94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

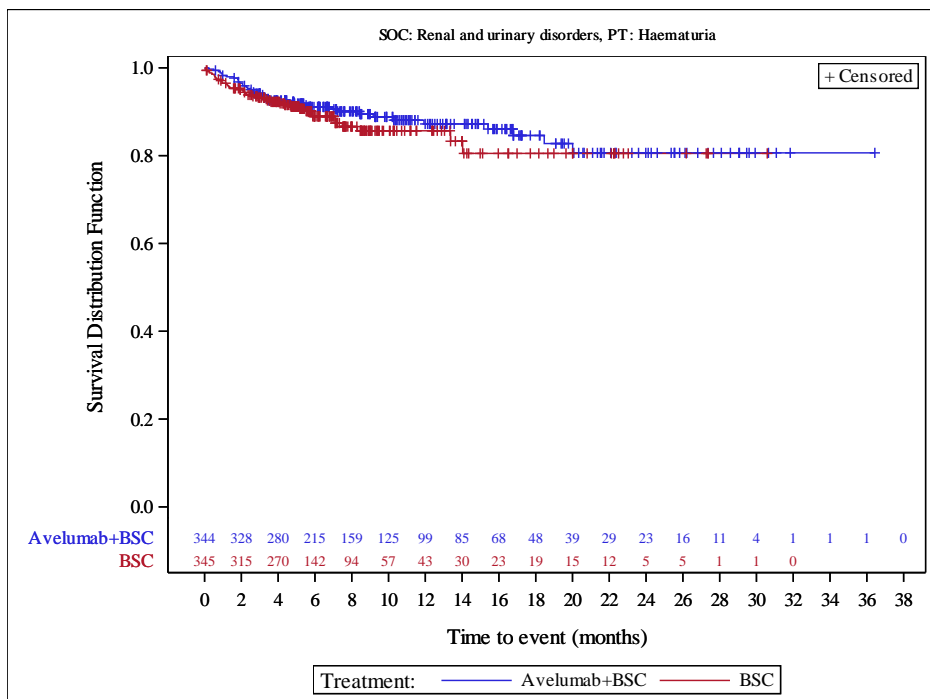


Abbildung 95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hämaturie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

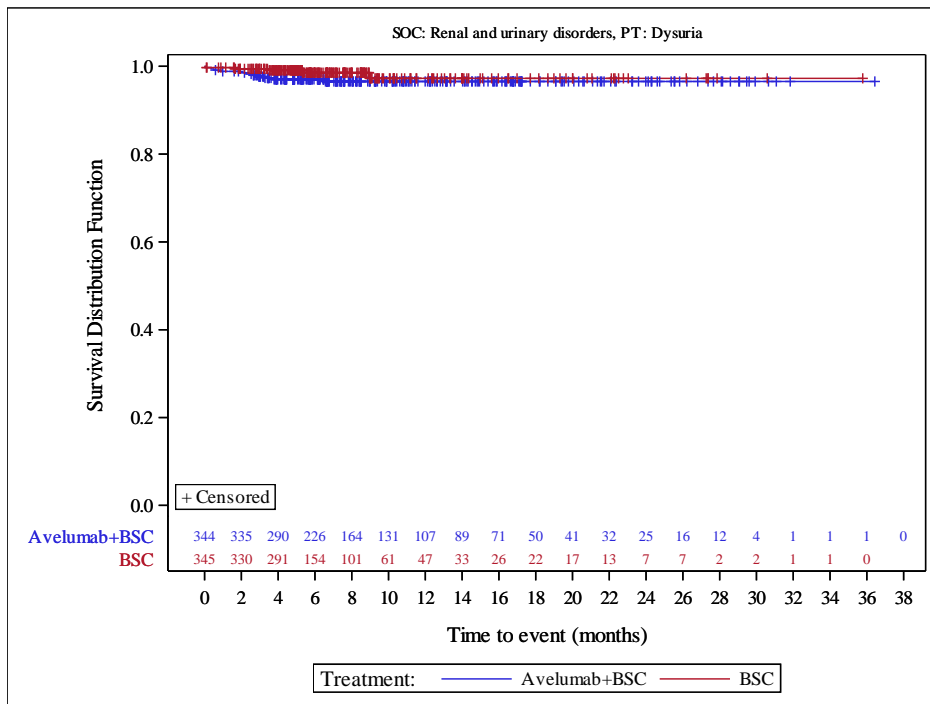


Abbildung 96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Dysurie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

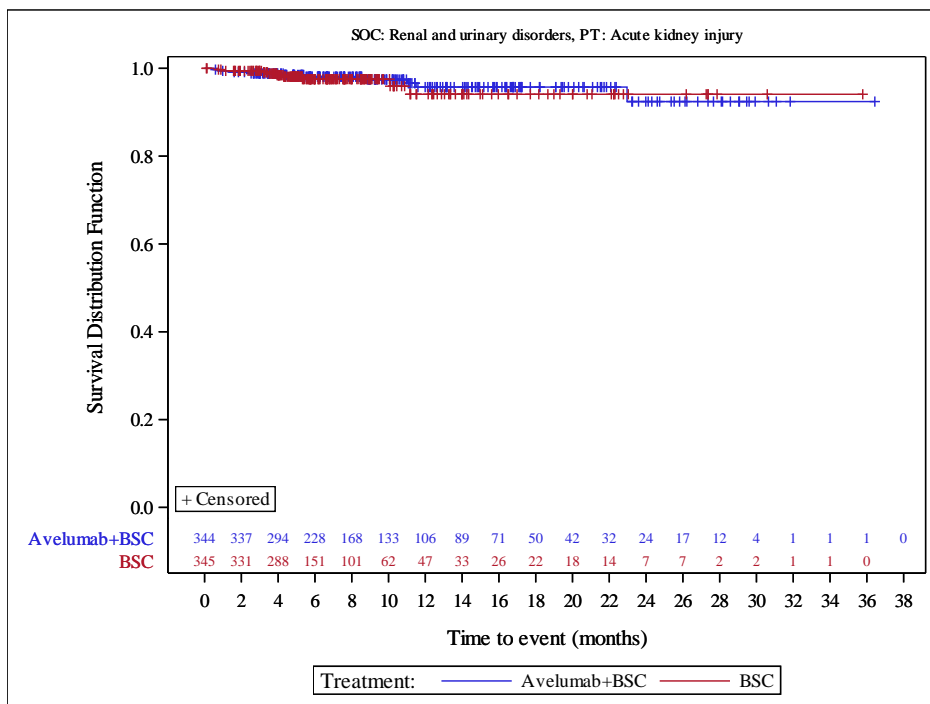


Abbildung 97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Akute Nierenschädigung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

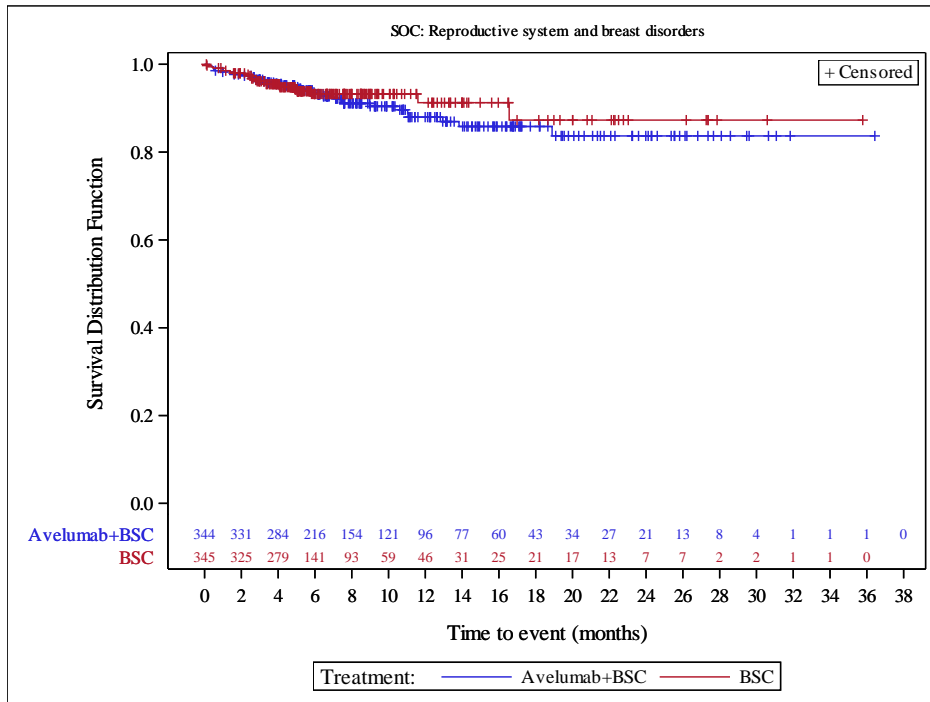


Abbildung 98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

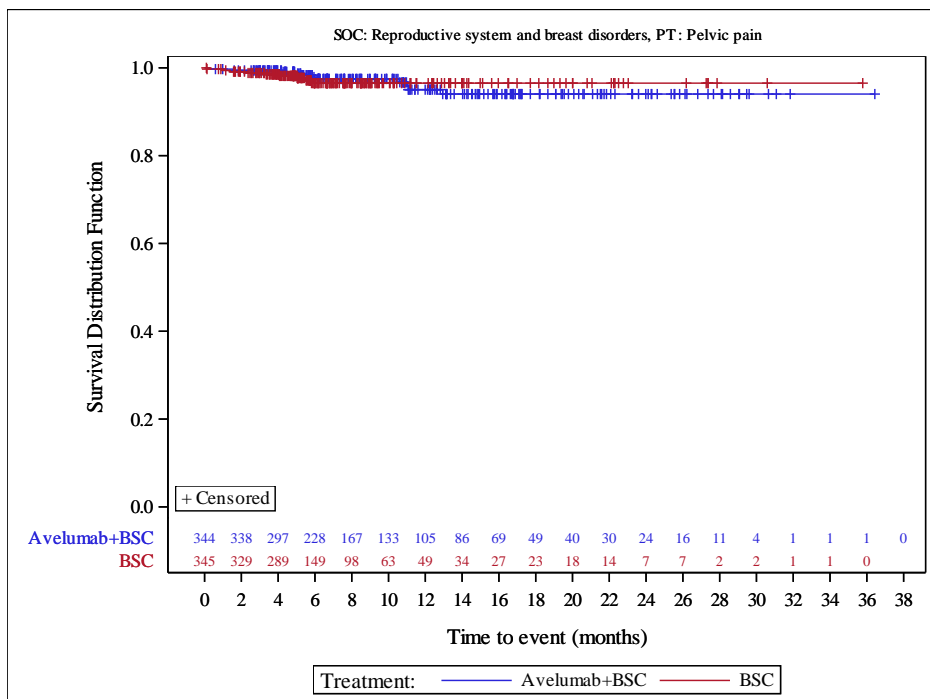


Abbildung 99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Beckenschmerz (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

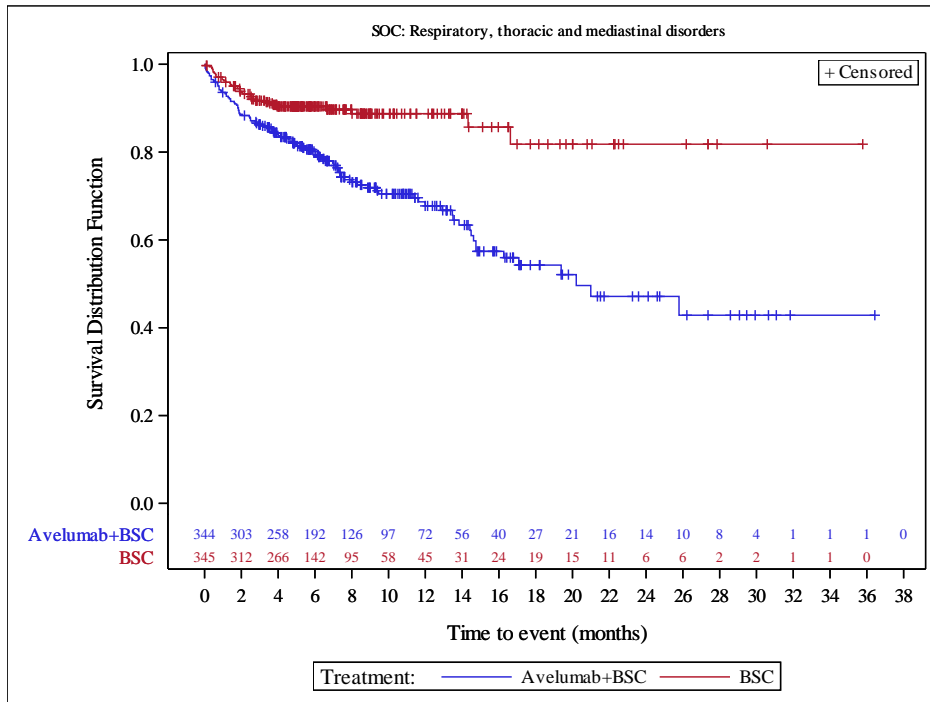


Abbildung 100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

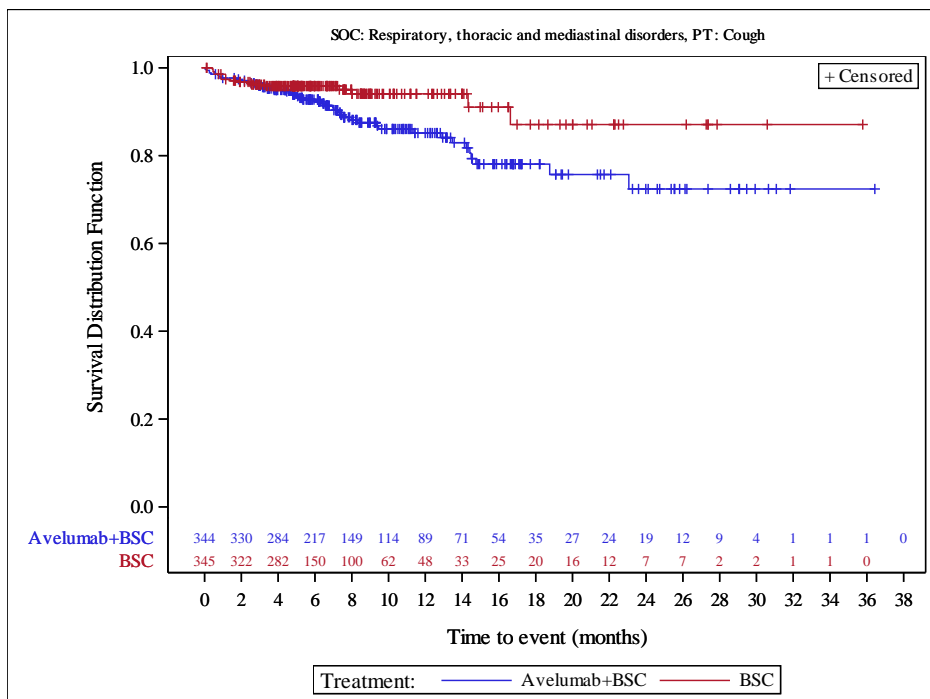


Abbildung 101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Husten (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

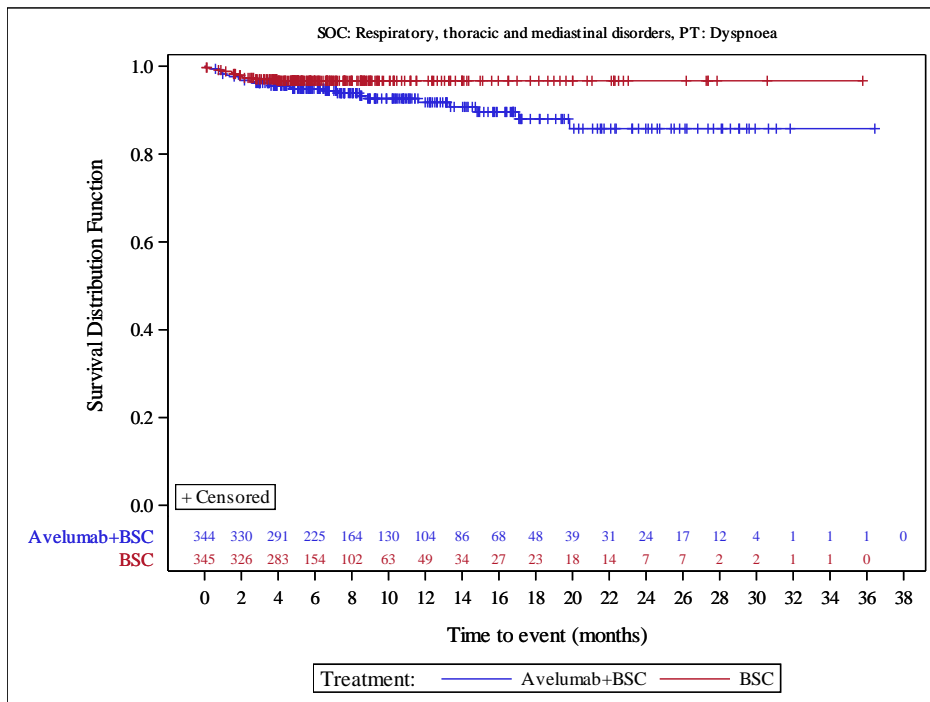


Abbildung 102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Dyspnoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

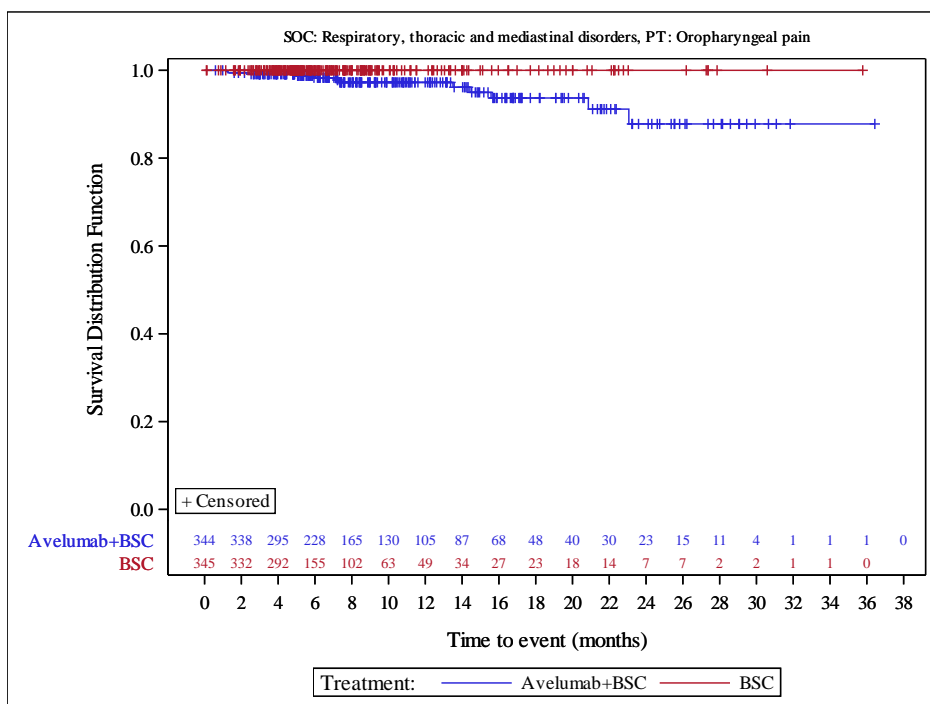


Abbildung 103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Schmerzen im Oropharynx (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

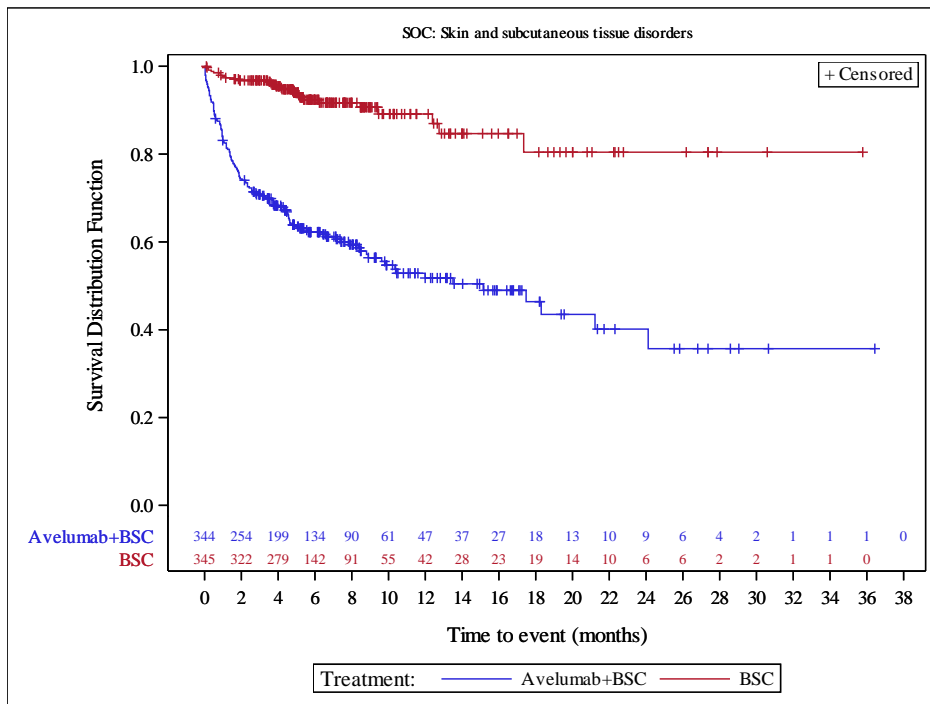


Abbildung 104 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

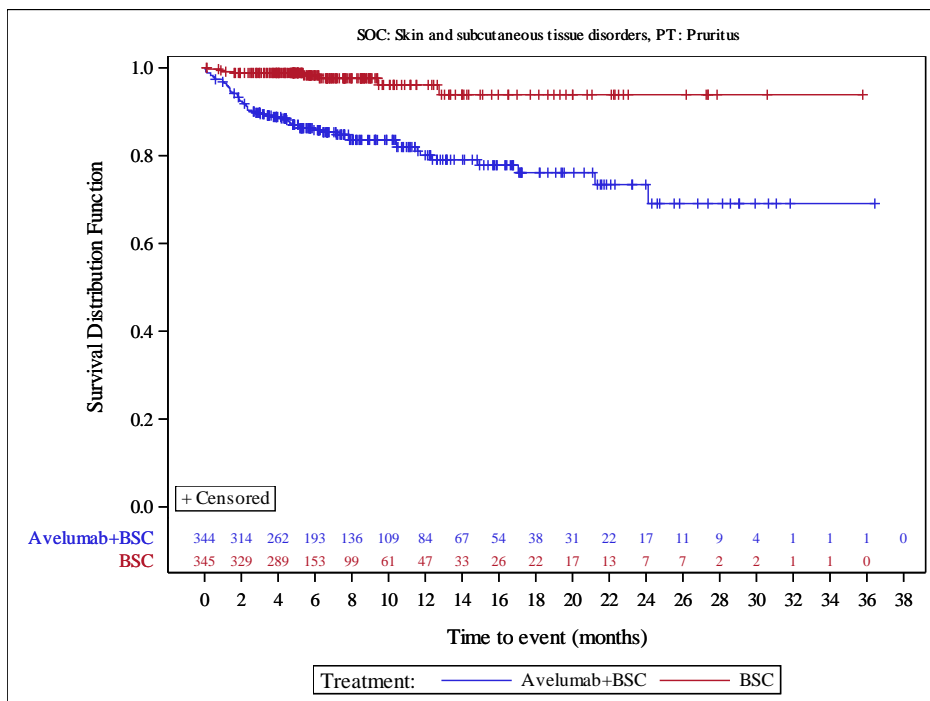


Abbildung 105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Pruritus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

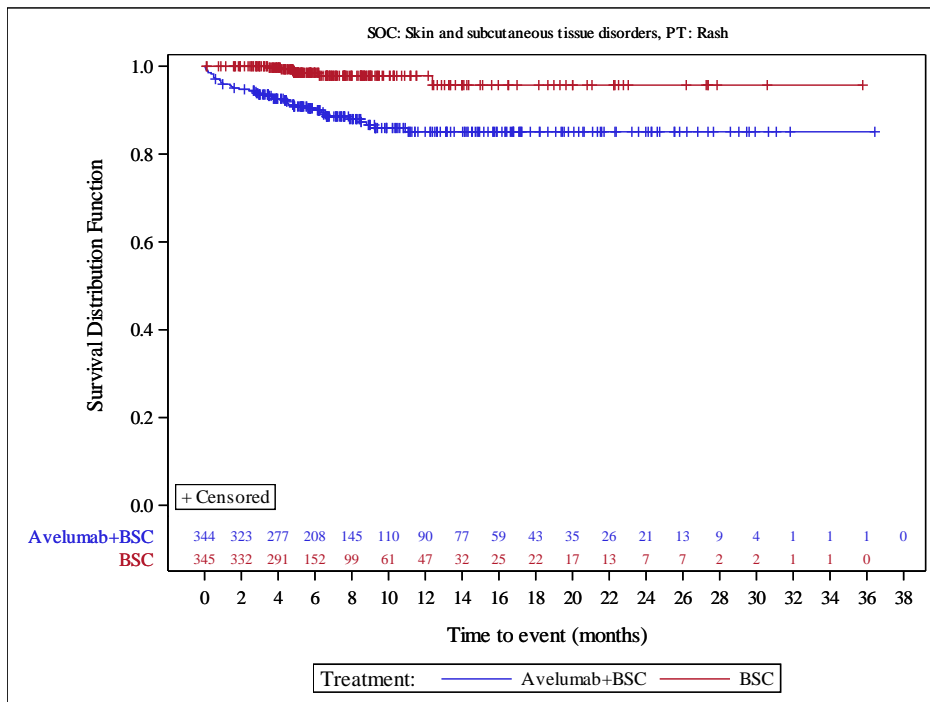


Abbildung 106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

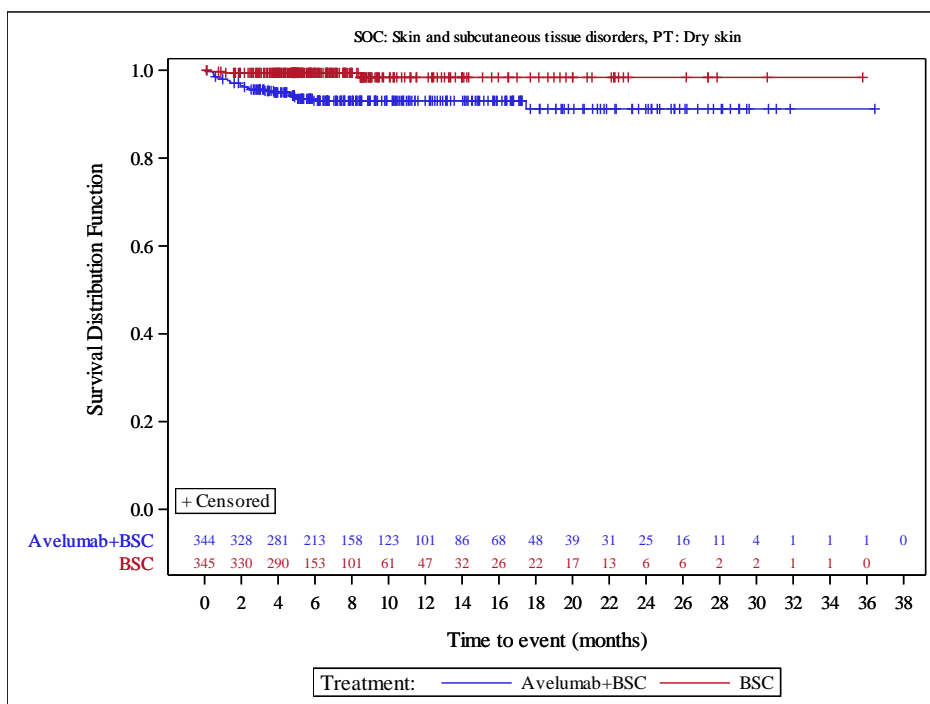


Abbildung 107 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Trockene Haut (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

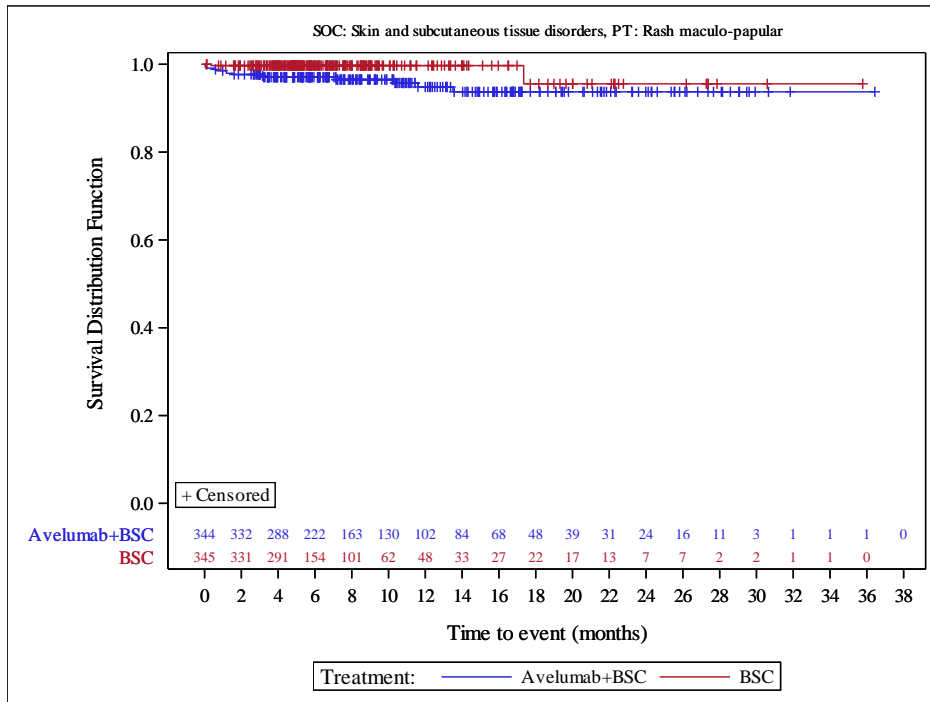


Abbildung 108 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag makulo-papuloes (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

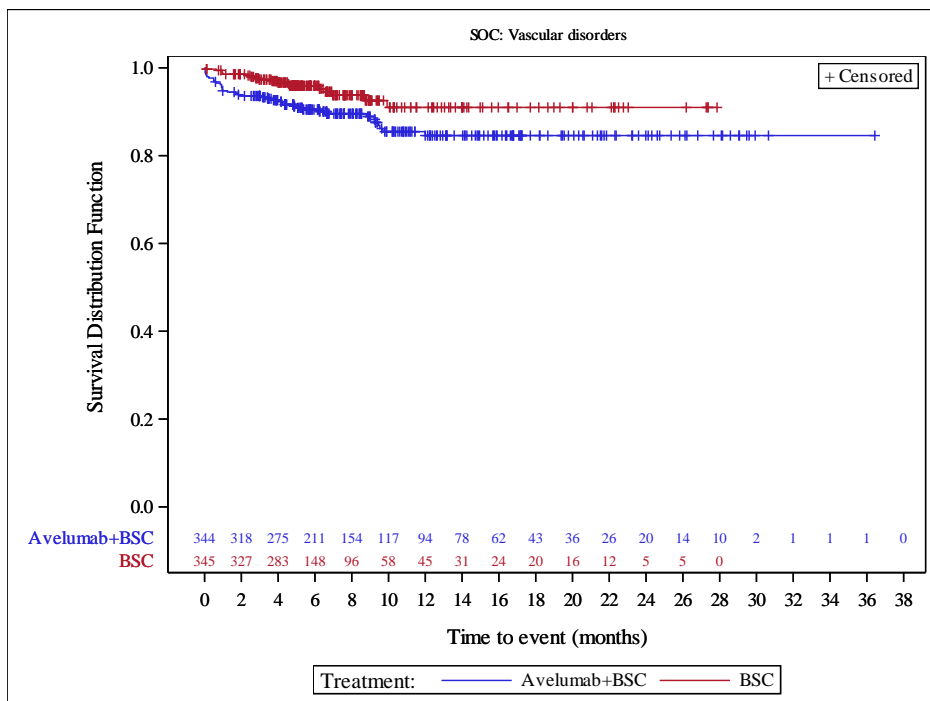


Abbildung 109 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

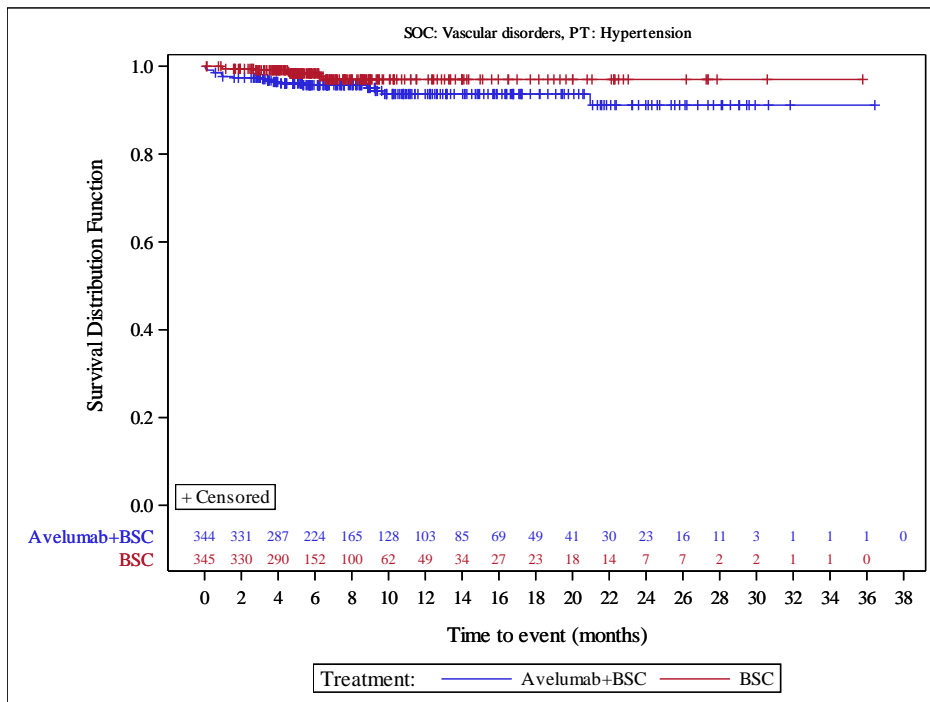


Abbildung 110 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Hypertonie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

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

Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24/344 (7,0)	NE [NE; NE]	17/345 (4,9)	NE [NE; NE]	1,19 [0,64; 2,23]; 0,5834
PT Anämie	16/344 (4,7)	NE [NE; NE]	12/345 (3,5)	NE [NE; NE]	1,13 [0,53; 2,41]; 0,7449
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23/344 (6,7)	NE [NE; NE]	16/345 (4,6)	NE [NE; NE]	1,22 [0,64; 2,32]; 0,5420
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37/344 (10,8)	NE [NE; NE]	57/345 (16,5)	NE [NE; NE]	0,56 [0,37; 0,85]; 0,0062
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41/344 (11,9)	NE [28,3; NE]	32/345 (9,3)	NE [NE; NE]	1,03 [0,65; 1,65]; 0,8882
PT Harnwegsinfektion	16/344 (4,7)	NE [NE; NE]	13/345 (3,8)	NE [NE; NE]	1,05 [0,50; 2,20]; 0,8982

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13/344 (3,8)	NE [NE; NE]	4/345 (1,2)	NE [NE; NE]	2,53 [0,82; 7,84]; 0,0967
SOC Untersuchungen					
SOC Untersuchungen	47/344 (13,7)	NE [25,8; NE]	9/345 (2,6)	NE [NE; NE]	4,67 [2,28; 9,56]; <0,0001
PT Lipase erhöht	14/344 (4,1)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	12,83 [1,68; 97,85]; 0,0015
PT Amylase erhöht	12/344 (3,5)	NE [NE; NE]	2/345 (0,6)	NE [NE; NE]	5,28 [1,17; 23,73]; 0,0154
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29/344 (8,4)	NE [NE; NE]	11/345 (3,2)	NE [NE; NE]	2,24 [1,11; 4,50]; 0,0207
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18/344 (5,2)	NE [NE; NE]	12/345 (3,5)	NE [NE; NE]	1,24 [0,60; 2,60]; 0,5596
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9/344 (2,6)	NE [NE; NE]	17/345 (4,9)	NE [26,0; NE]	0,40 [0,18; 0,91]; 0,0233

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24/344 (7,0)	NE [NE; NE]	21/345 (6,1)	NE [NE; NE]	0,93 [0,51; 1,67]; 0,7974
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/344 (3,5)	NE [NE; NE]	7/345 (2,0)	NE [NE; NE]	1,53 [0,60; 3,92]; 0,3679
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.					

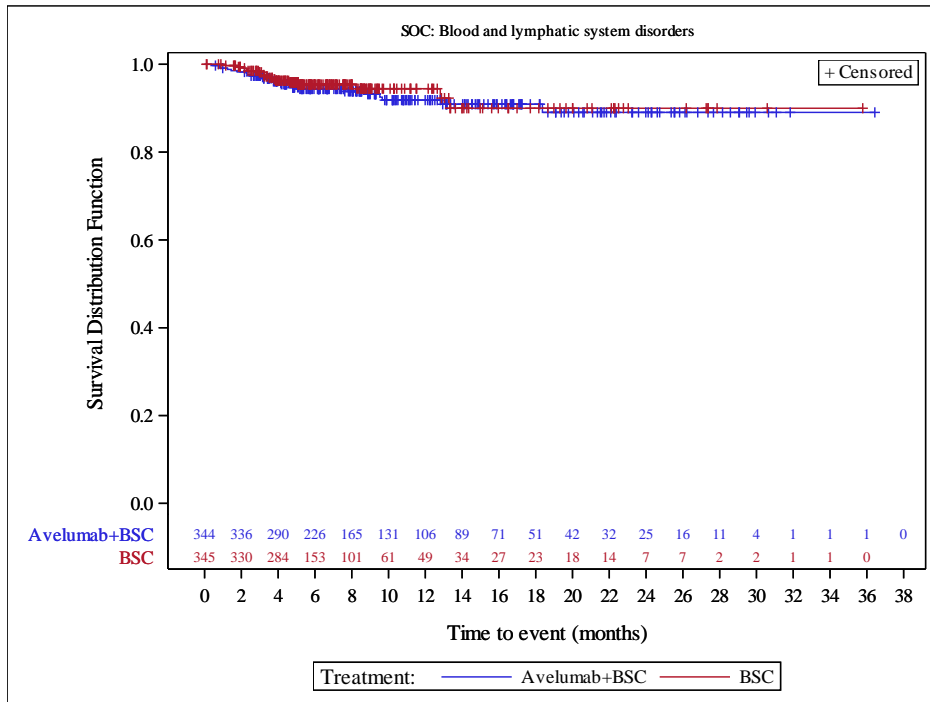


Abbildung 111 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

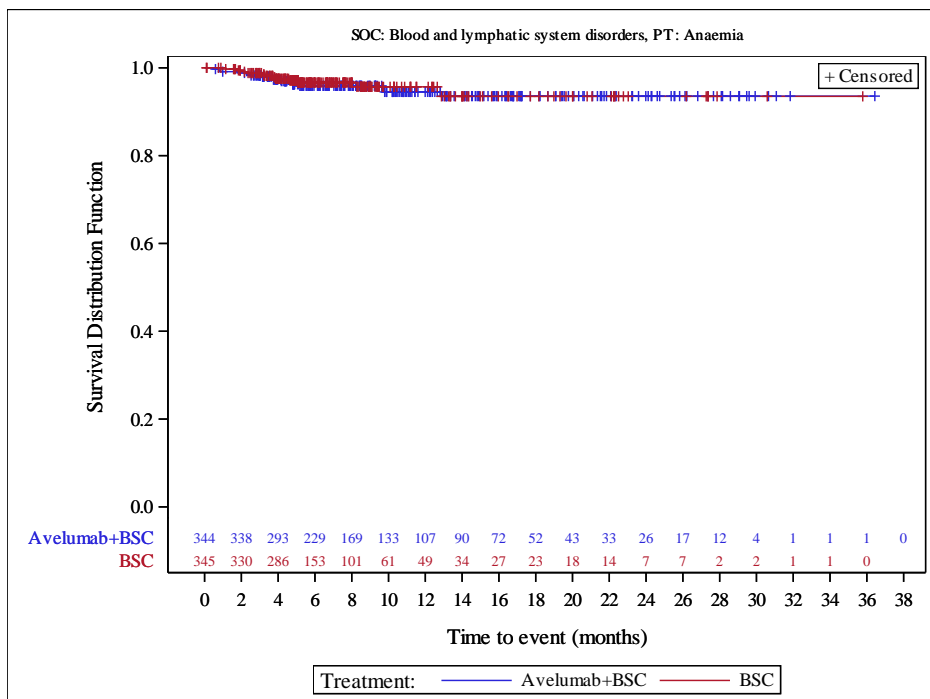


Abbildung 112 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten mit dem PT Anämie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

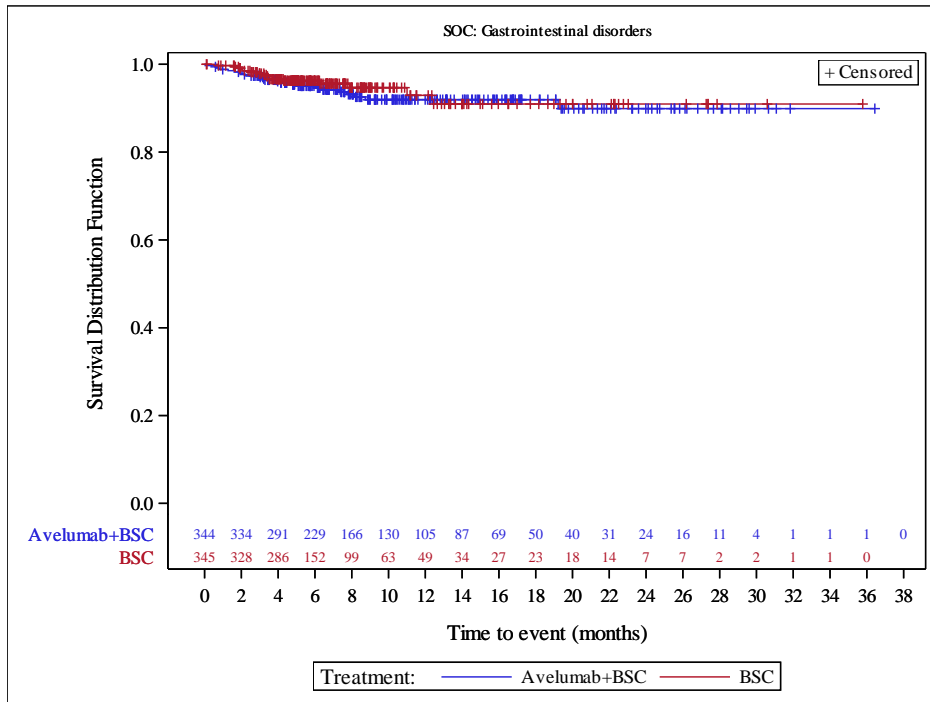


Abbildung 113 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

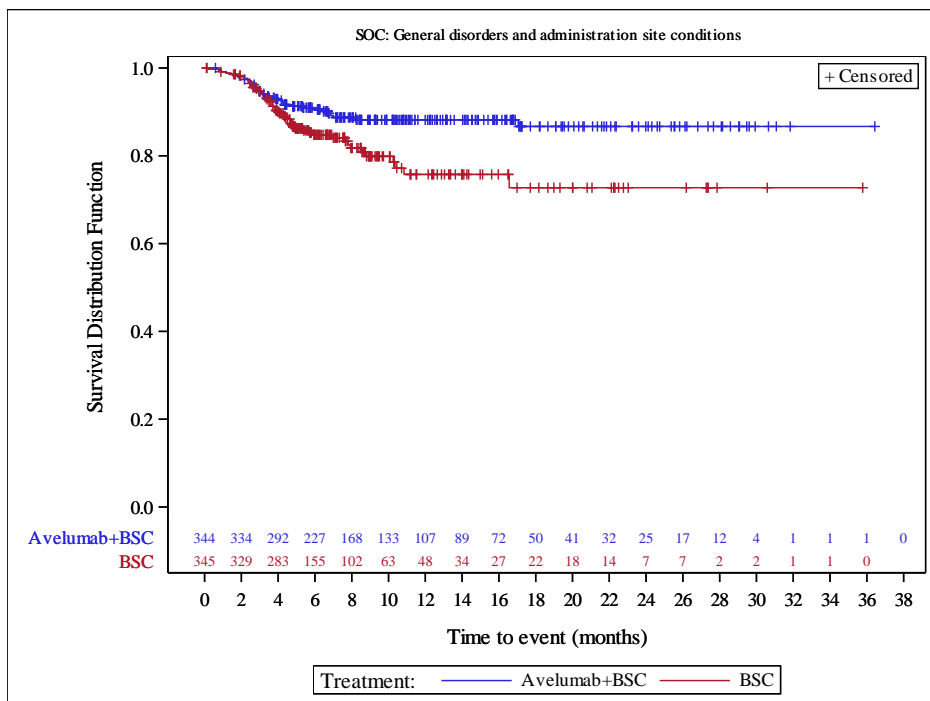


Abbildung 114 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

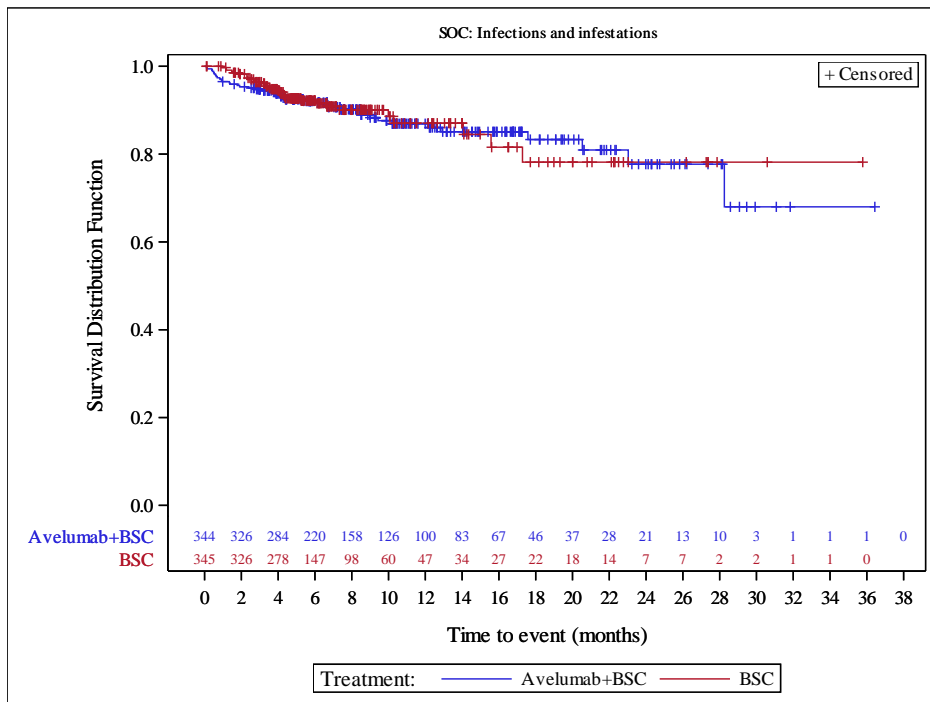


Abbildung 115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

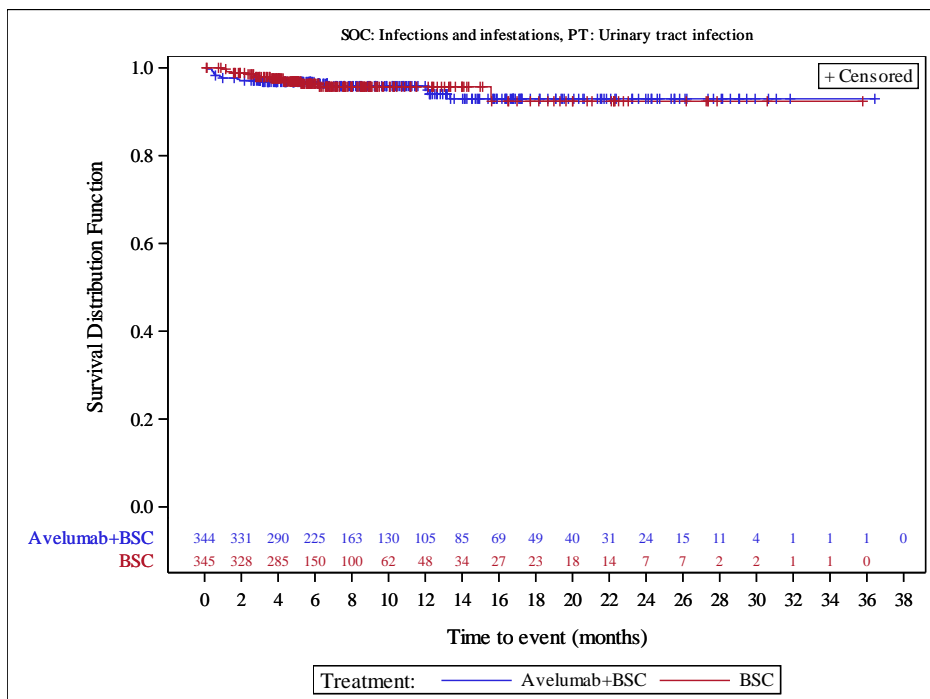


Abbildung 116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit dem PT Harnwegsinfektion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

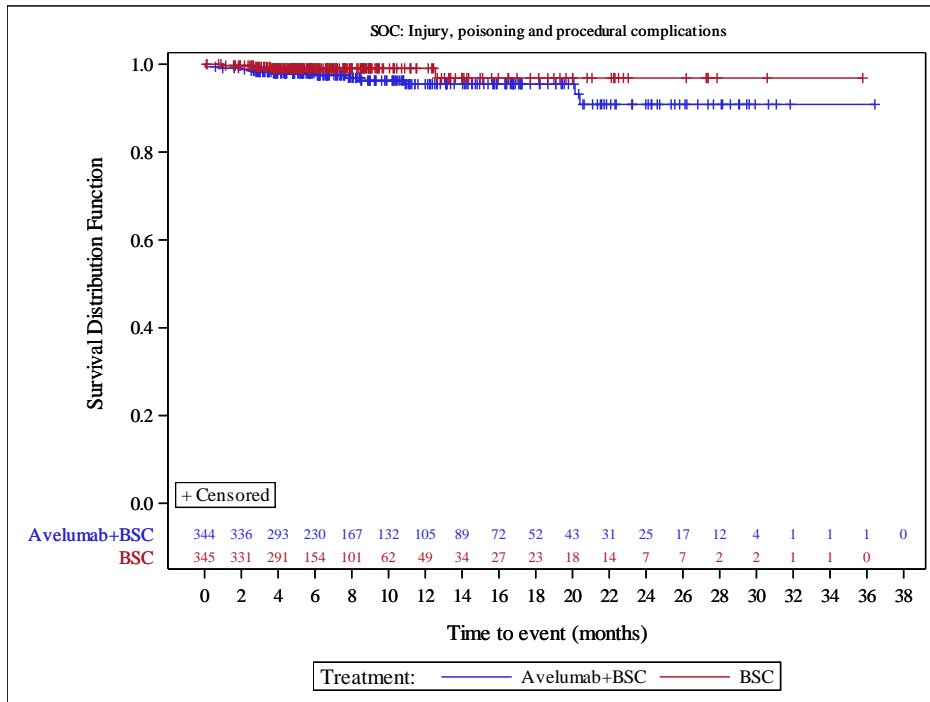


Abbildung 117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

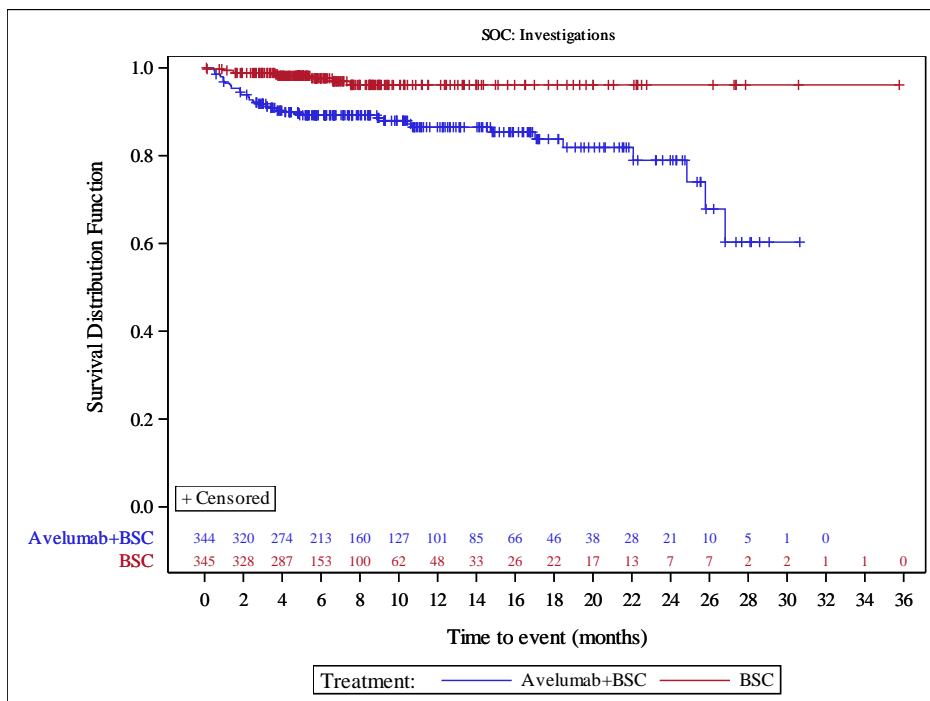


Abbildung 118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

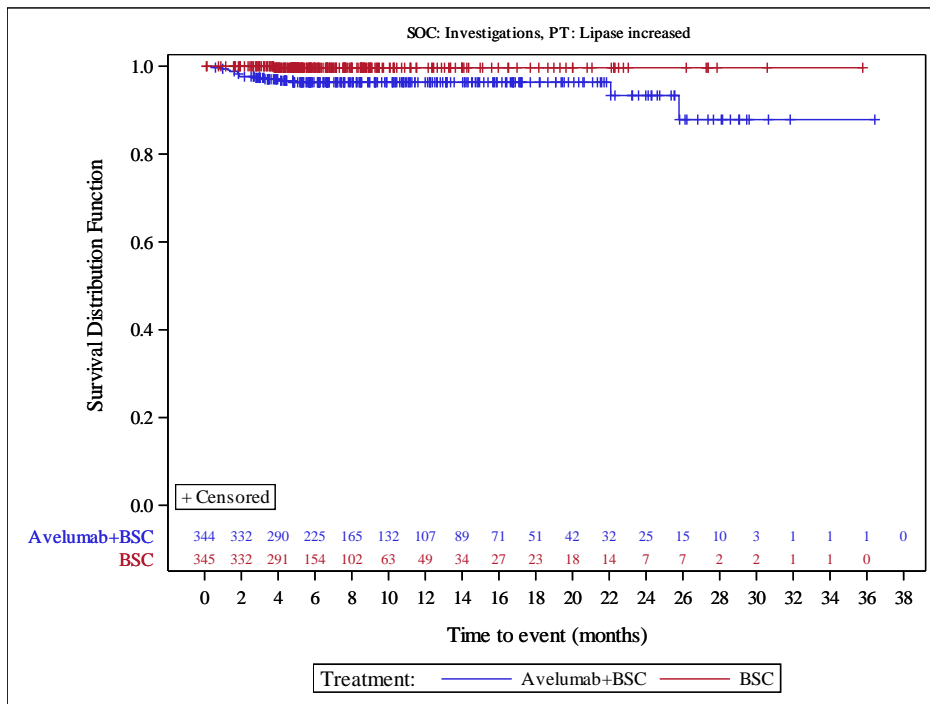


Abbildung 119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit dem PT Lipase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

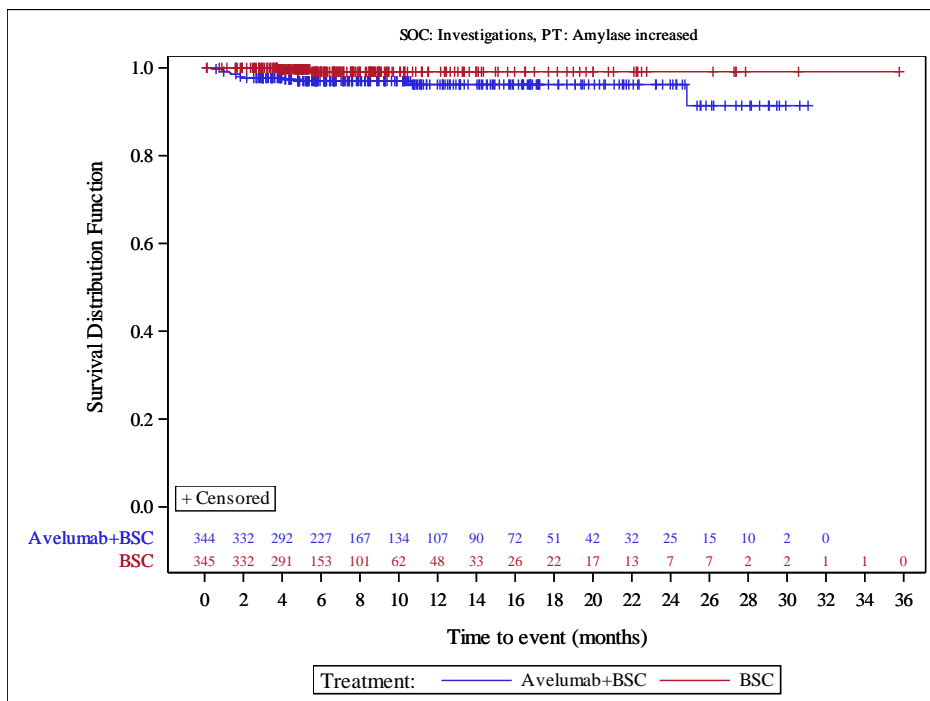


Abbildung 120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit dem PT Amylase erhöht (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

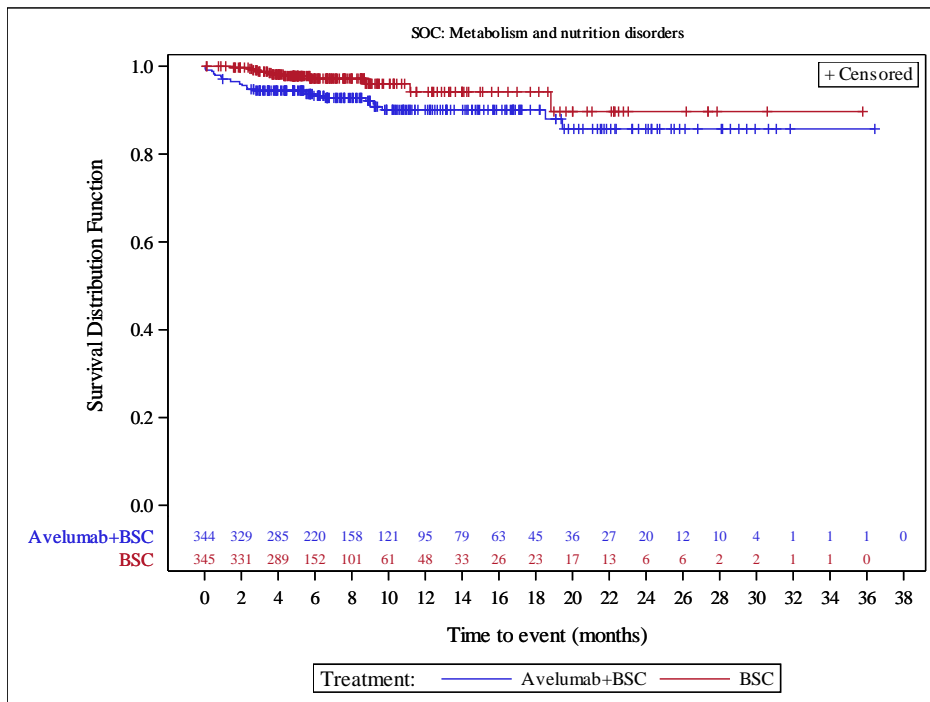


Abbildung 121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

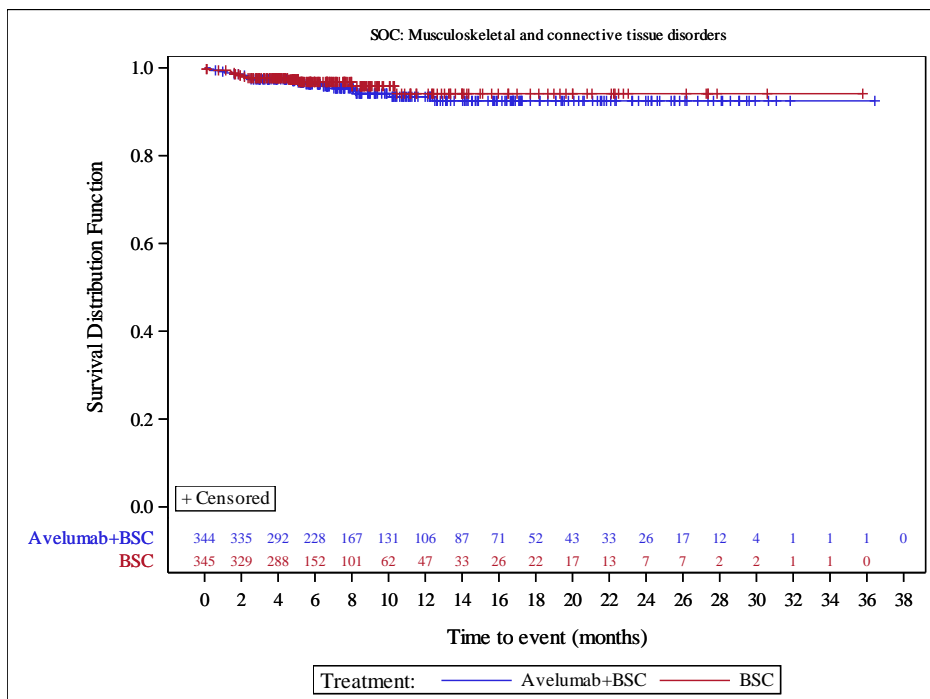


Abbildung 122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

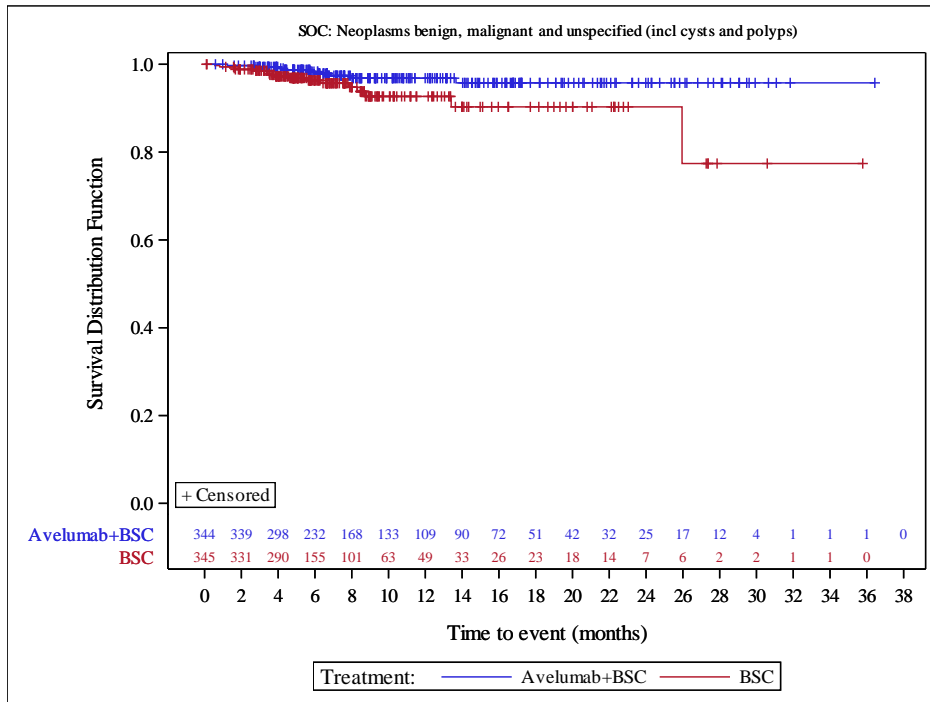


Abbildung 123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

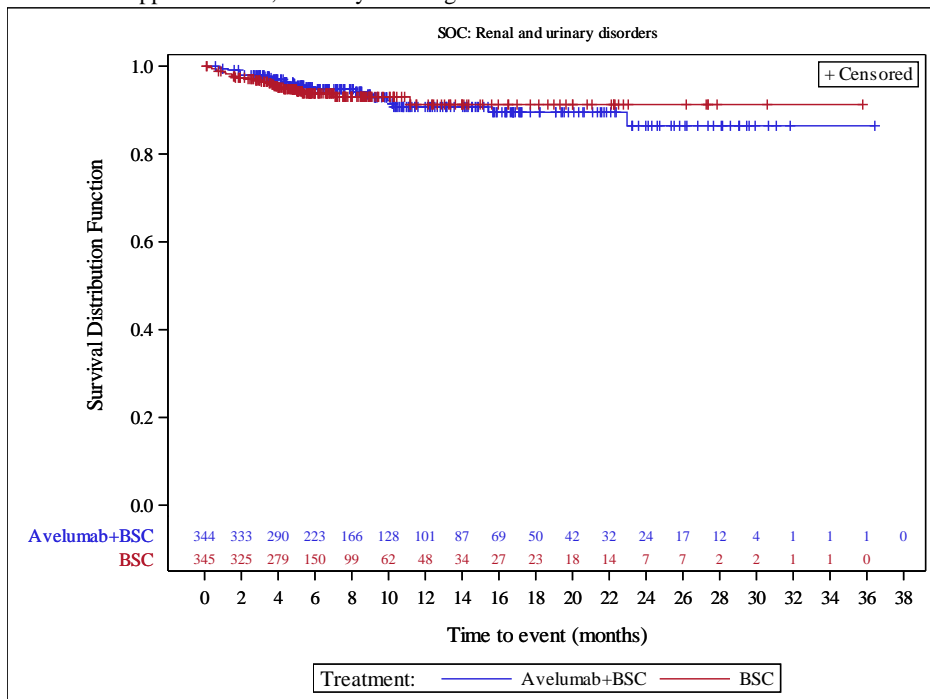


Abbildung 124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

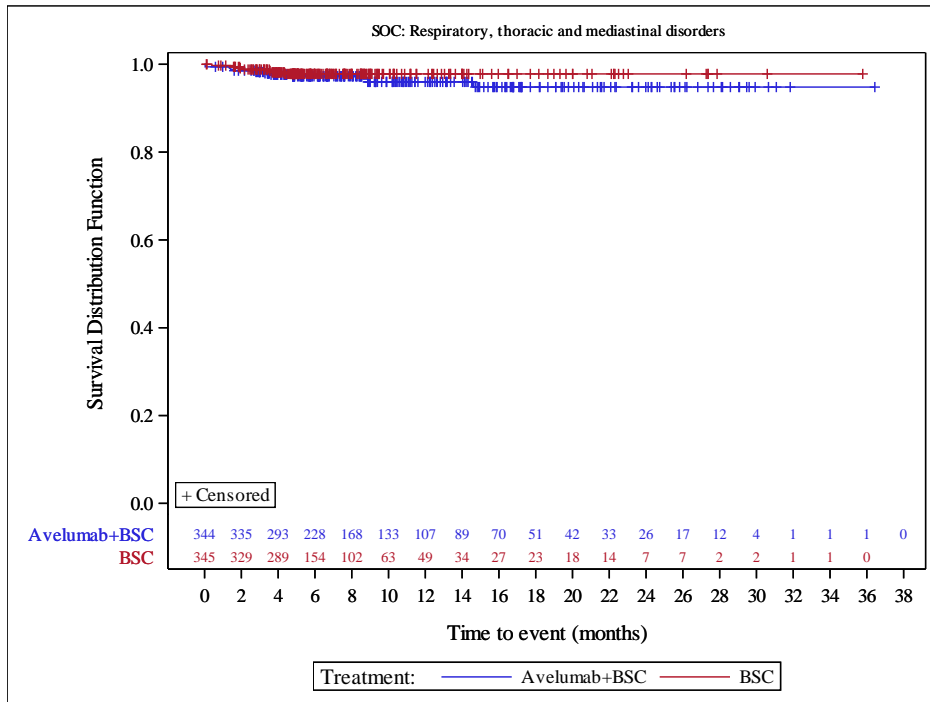


Abbildung 125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

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

Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20/344 (5,8)	NE [NE; NE]	9/345 (2,6)	NE [NE; NE]	1,88 [0,85; 4,15]; 0,1110
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33/344 (9,6)	NE [NE; NE]	55/345 (15,9)	NE [NE; NE]	0,52 [0,33; 0,80]; 0,0025
PT Progression einer Erkrankung ^a	24/344 (7,0)	NE [NE; NE]	46/345 (13,3)	NE [NE; NE]	0,45 [0,27; 0,73]; 0,0011
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35/344 (10,2)	NE [NE; NE]	33/345 (9,6)	NE [NE; NE]	0,87 [0,54; 1,40]; 0,5621
PT Harnwegsinfektion	16/344 (4,7)	NE [NE; NE]	11/345 (3,2)	NE [NE; NE]	1,13 [0,52; 2,47]; 0,7520
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13/344 (3,8)	NE [NE; NE]	3/345 (0,9)	NE [NE; NE]	3,46 [0,98; 12,27]; 0,0412

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9/344 (2,6)	NE [NE; NE]	18/345 (5,2)	NE [26,0; NE]	0,36 [0,16; 0,80]; 0,0095
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22/344 (6,4)	NE [NE; NE]	13/345 (3,8)	NE [NE; NE]	1,37 [0,68; 2,74]; 0,3734
a: Alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse waren von Grad 5 und werden daher nur im Rahmen der Analyse der schwerwiegenden UE betrachtet. BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

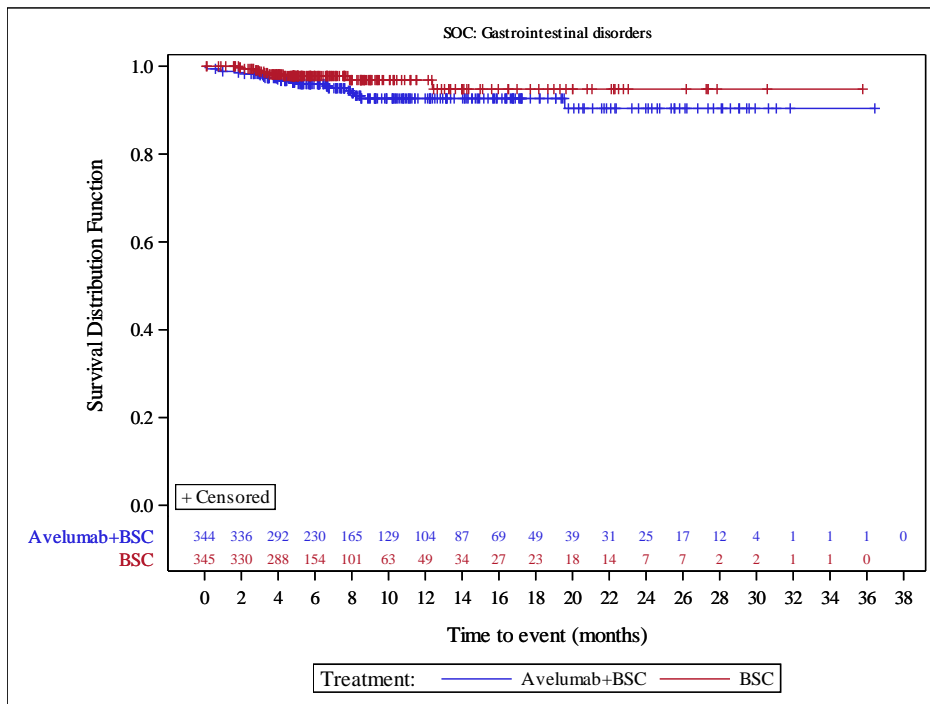


Abbildung 126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

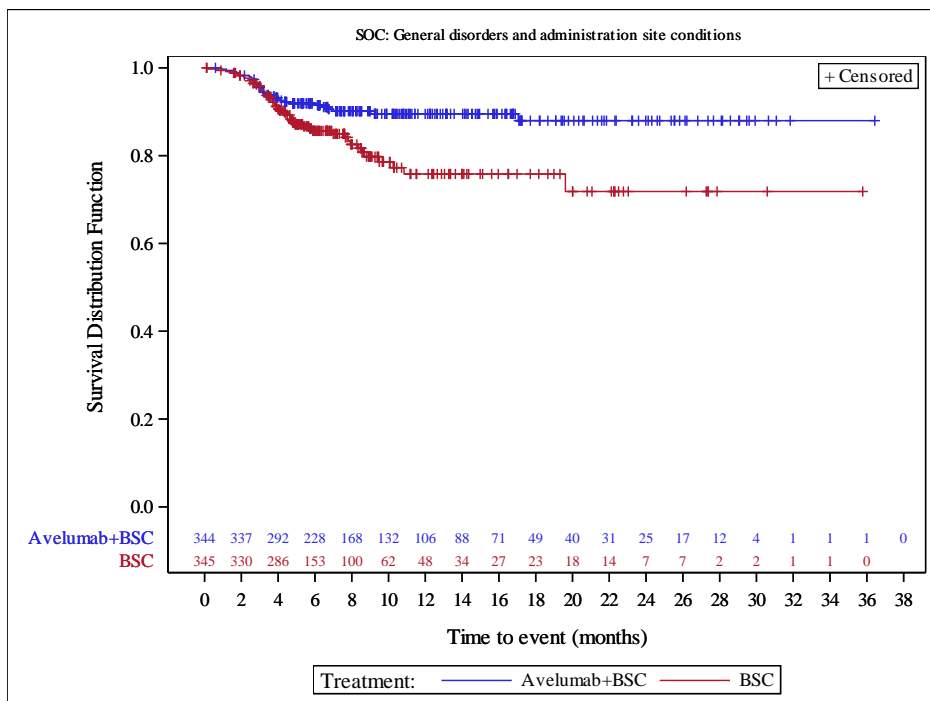


Abbildung 127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

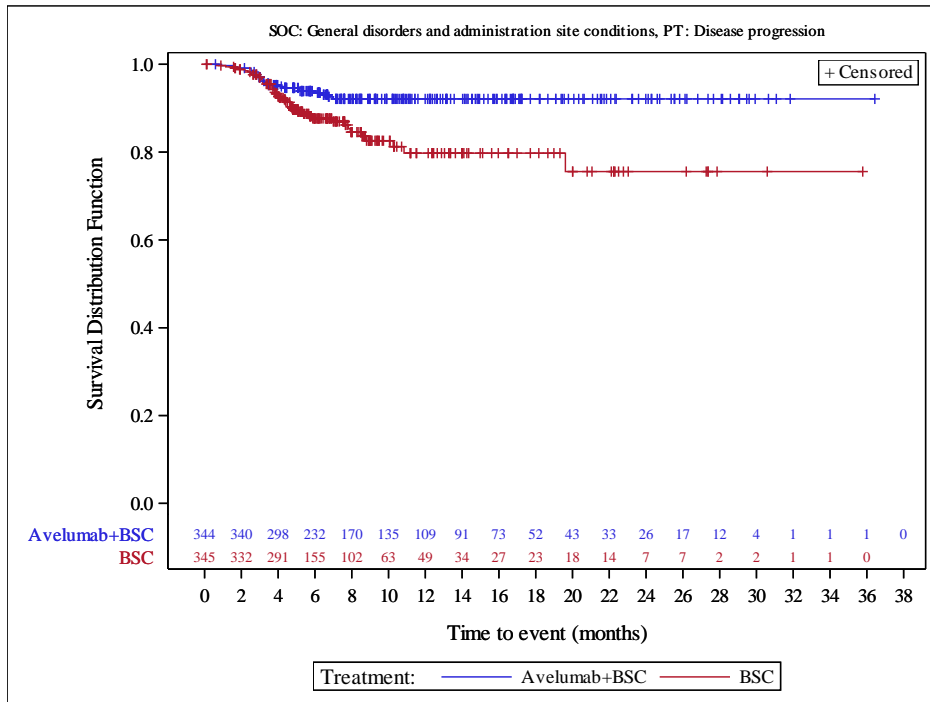


Abbildung 128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

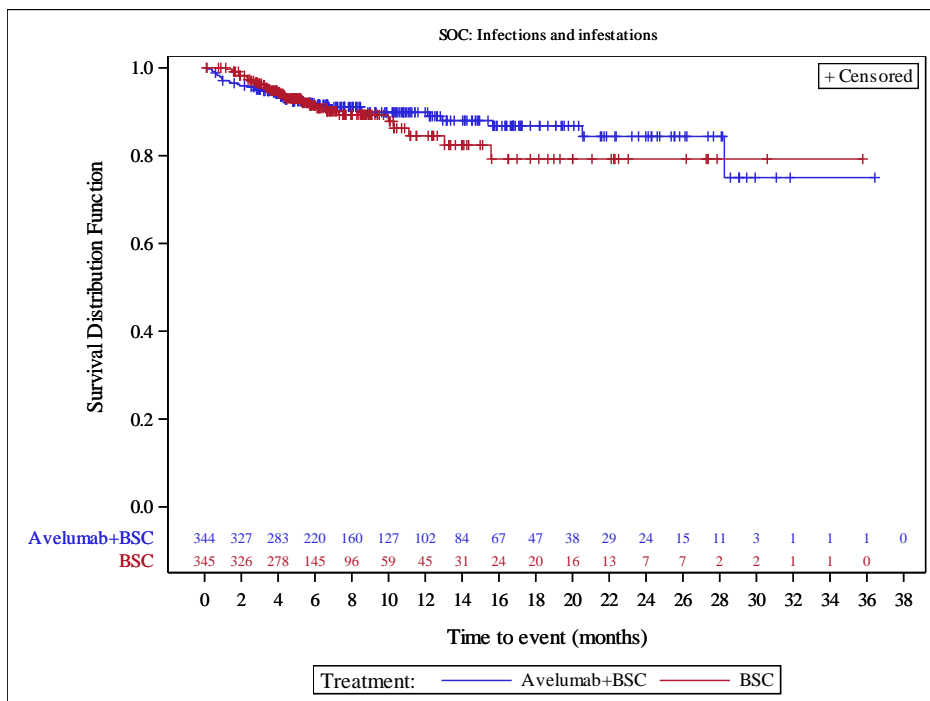


Abbildung 129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

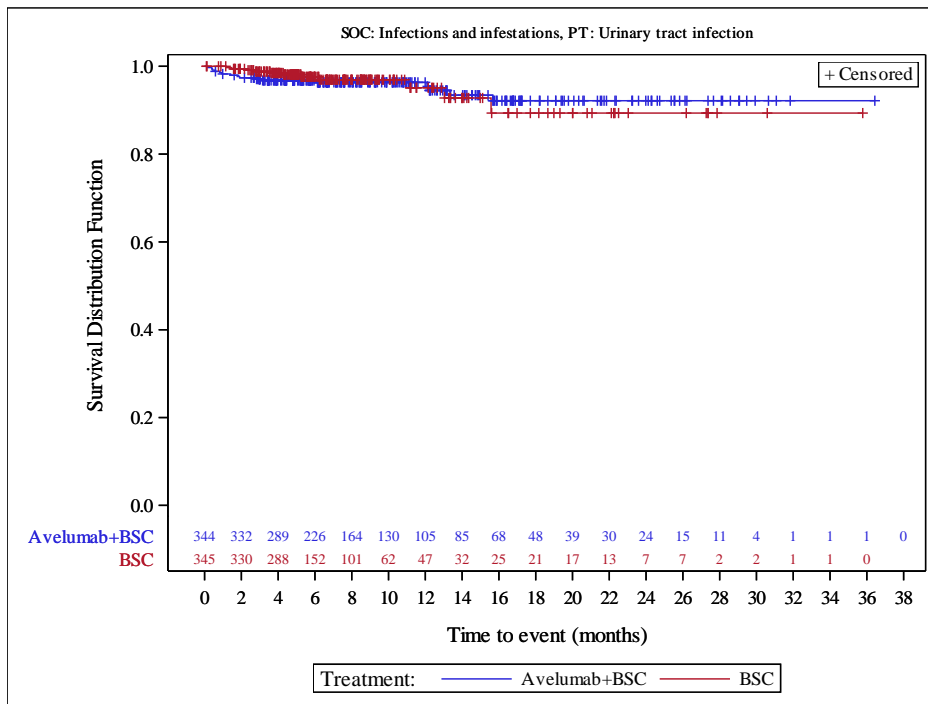


Abbildung 130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Harnwegsinfektion (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

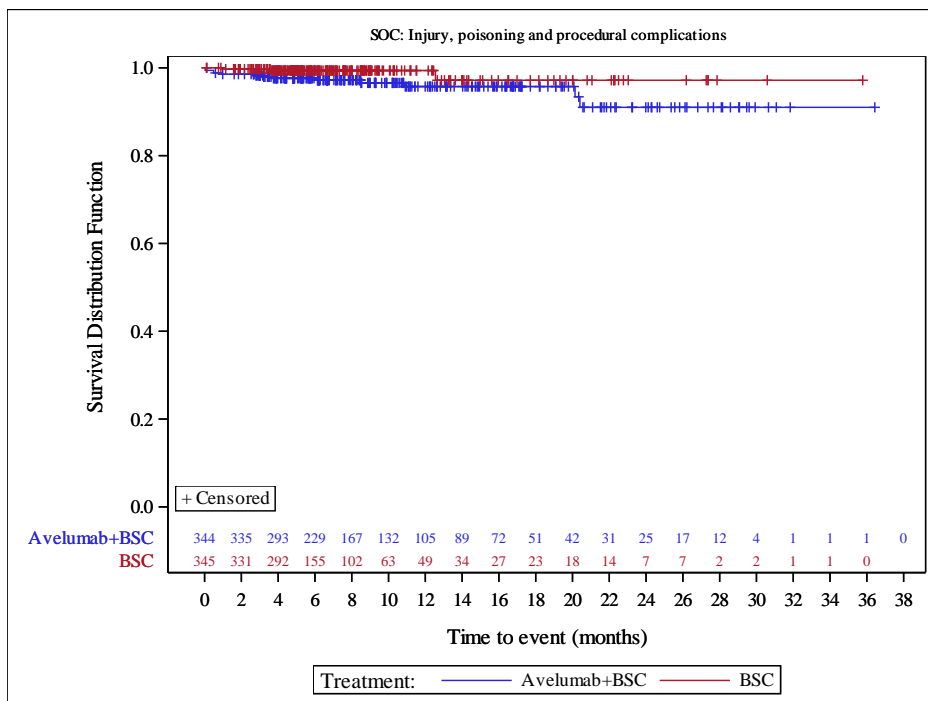


Abbildung 131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

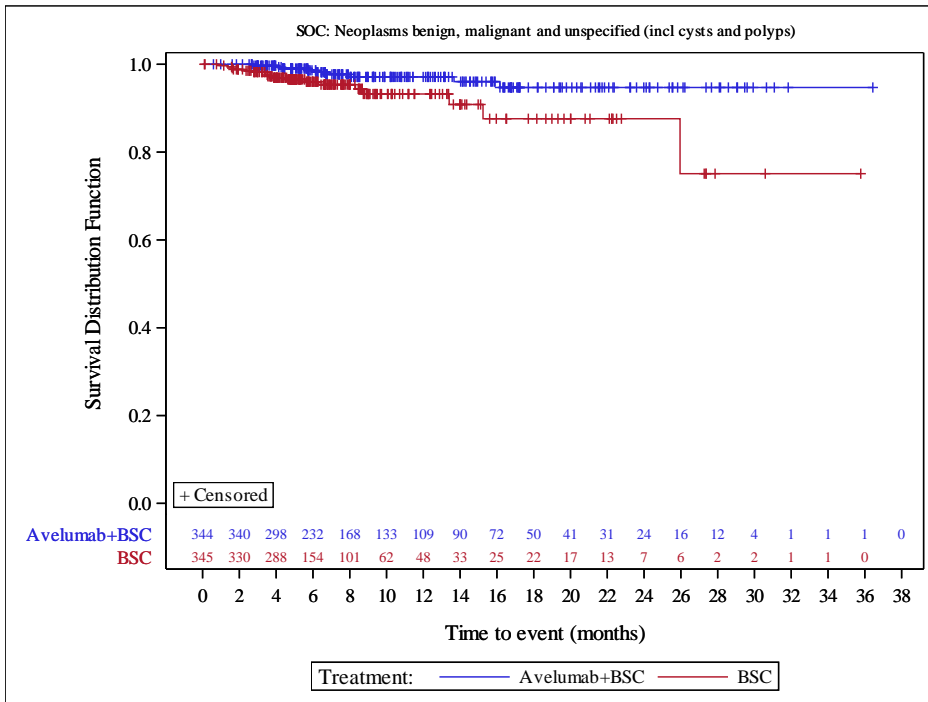


Abbildung 132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

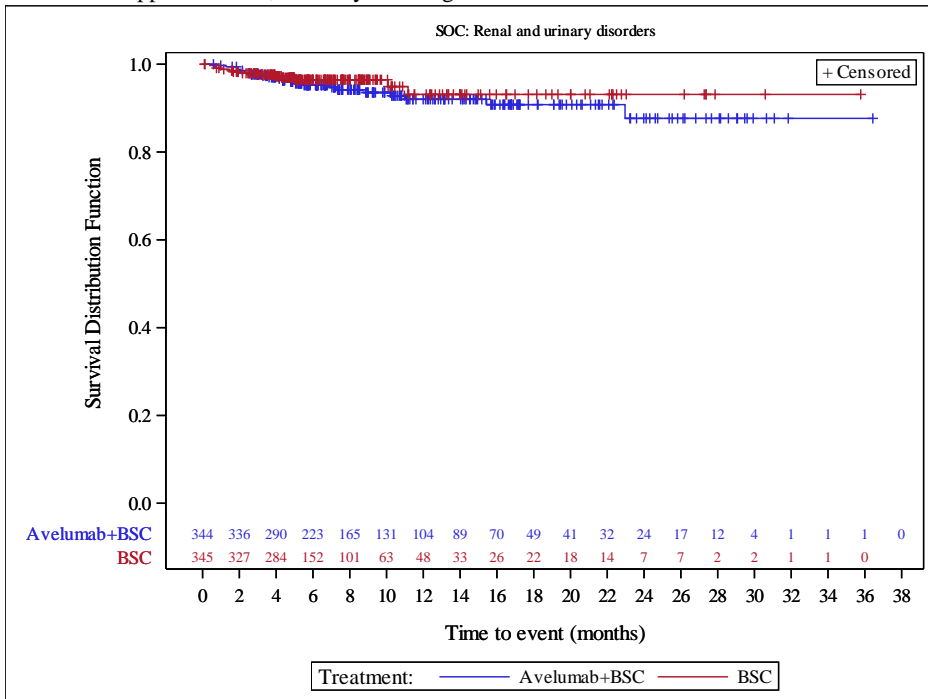


Abbildung 133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

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

Detailbetrachtung zum Therapieabbruch führender unerwünschter Ereignisse

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC, PT until 90 days after end of treatment
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab+BSC (N=344)	BSC (N=345)
	n (%)	n (%)
Subjects with events	47 (13.7)	0
Investigations	12 (3.5)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (0.6)	0
Lipase increased	3 (0.9)	0
Troponin T increased	3 (0.9)	0
Amylase increased	2 (0.6)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.3)	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.3)	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.3)	0
Neutrophil count decreased	1 (0.3)	0
Platelet count decreased	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorders	6 (1.7)	0
Colitis	2 (0.6)	0
Autoimmune pancreatitis	1 (0.3)	0
Gastric ulcer	1 (0.3)	0
Pancreatitis	1 (0.3)	0
Vomiting	1 (0.3)	0
General disorders and administration site conditions	5 (1.5)	0
Disease progression	3 (0.9)	0
Fatigue	1 (0.3)	0
Malaise	1 (0.3)	0
Injury, poisoning and procedural complications	4 (1.2)	0
Infusion related reaction	4 (1.2)	0
Renal and urinary disorders	4 (1.2)	0
Nephritis	1 (0.3)	0
Renal failure	1 (0.3)	0
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.3)	0
Ureteric obstruction	1 (0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.2)	0
Interstitial lung disease	2 (0.6)	0
Dyspnoea	1 (0.3)	0
Pneumonitis	1 (0.3)	0
Hepatobiliary disorders	2 (0.6)	0
Autoimmune hepatitis	1 (0.3)	0
Hepatotoxicity	1 (0.3)	0
Infections and infestations	3 (0.9)	0
Sepsis	2 (0.6)	0
Pneumonia influenzal	1 (0.3)	0

Coded using MedDRA v22.1.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC, PT until 90 days after end of treatment
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab+BSC (N=344)	BSC (N=345)
	n (%)	n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0.9)	0
Muscular weakness	1 (0.3)	0
Myositis	1 (0.3)	0
Rheumatoid arthritis	1 (0.3)	0
Cardiac disorders	2 (0.6)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.3)	0
Myocardial infarction	1 (0.3)	0
Endocrine disorders	2 (0.6)	0
Autoimmune thyroiditis	1 (0.3)	0
Hyperthyroidism	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	1 (0.3)	0
Toxic neuropathy	1 (0.3)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.3)	0
Pruritus	1 (0.3)	0
Rash maculo-papular	1 (0.3)	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3)	0
Anaemia	1 (0.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.3)	0
Hypokalaemia	1 (0.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.3)	0
Oesophageal squamous cell carcinoma	1 (0.3)	0

Coded using MedDRA v22.1.

Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen

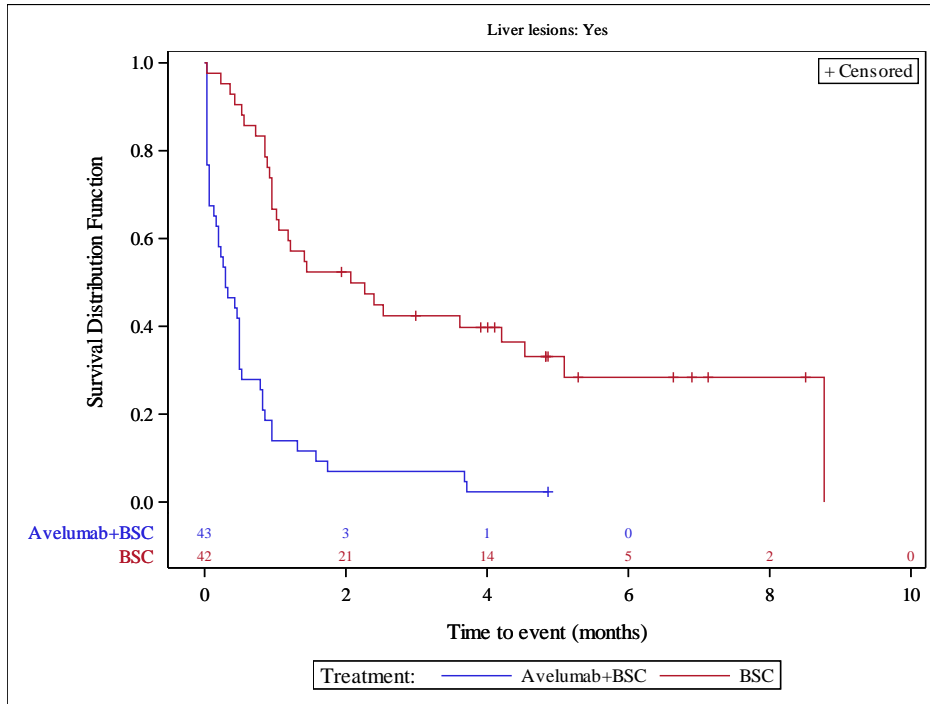


Abbildung 134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: ja
 BSC: Best Supportive Care.

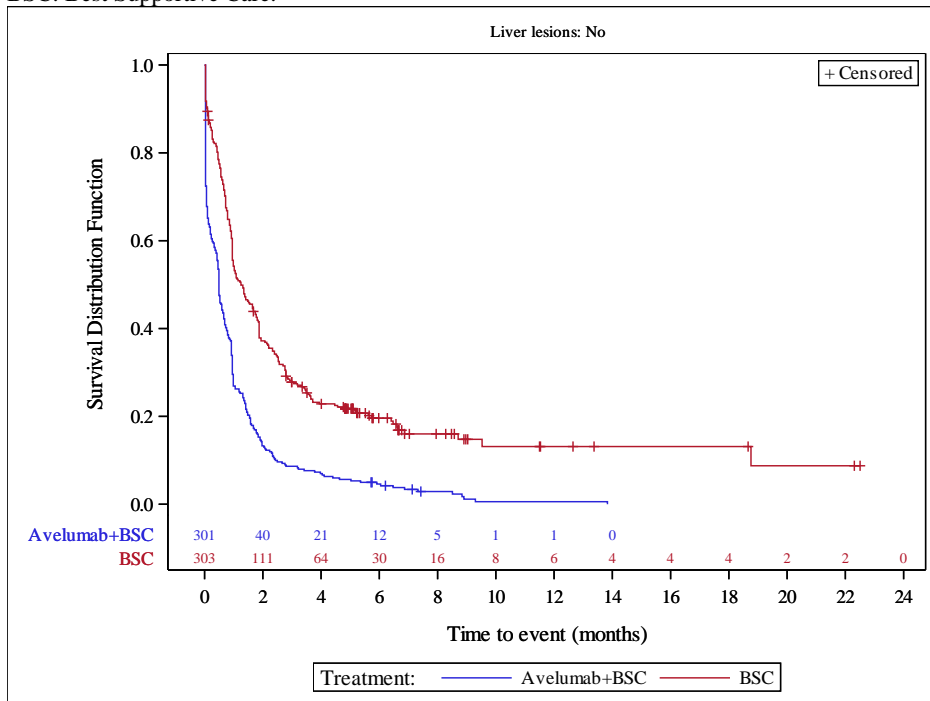


Abbildung 135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: nein
 BSC: Best Supportive Care.

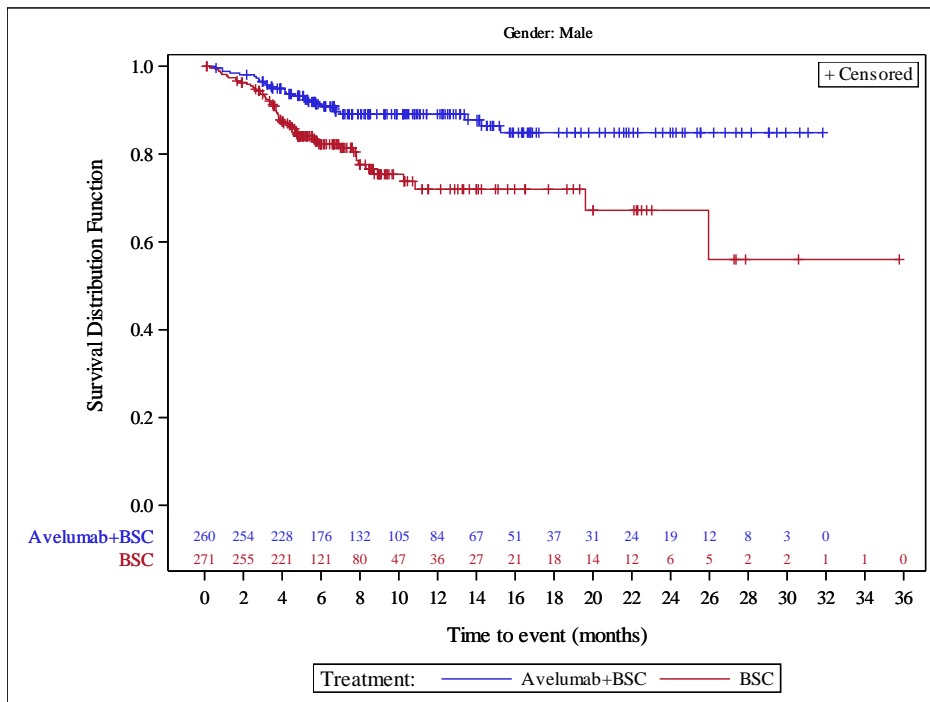


Abbildung 136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich
 BSC: Best Supportive Care.

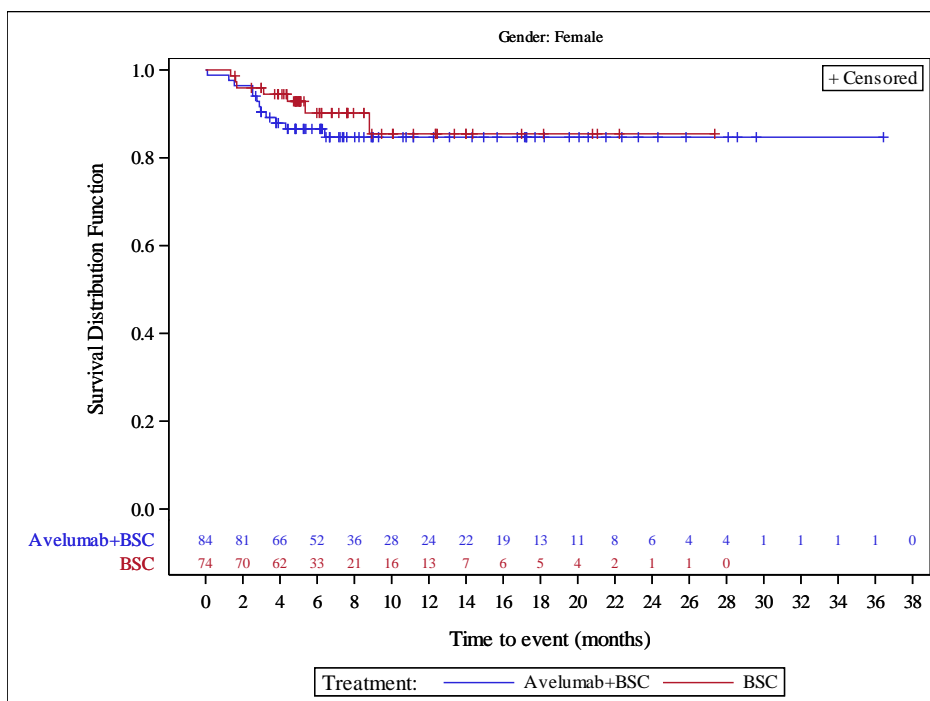


Abbildung 137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich
 BSC: Best Supportive Care.

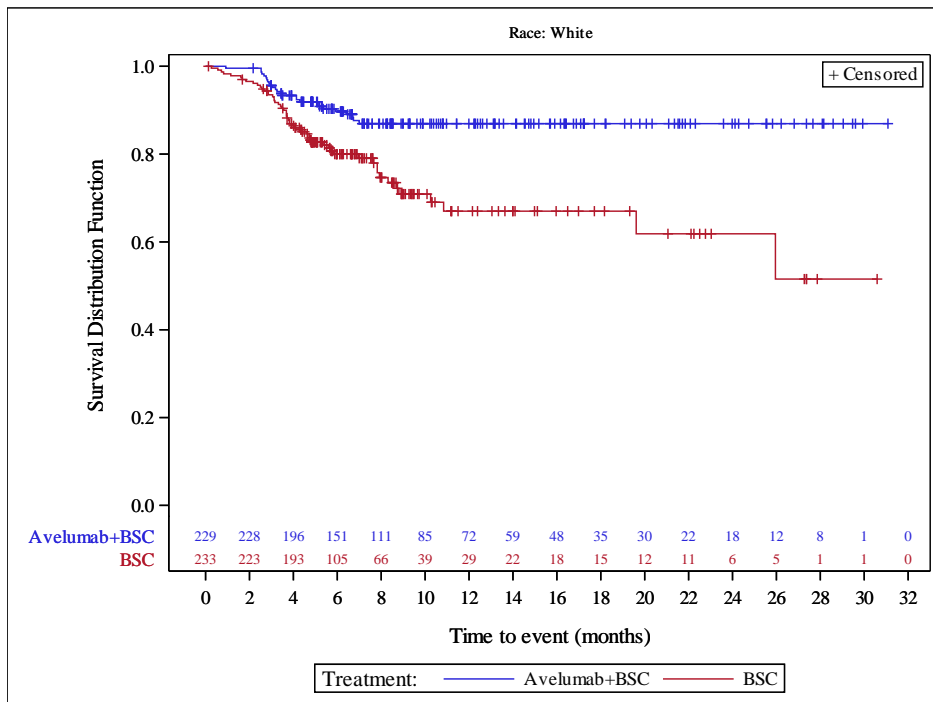


Abbildung 138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: weiß
 BSC: Best Supportive Care.

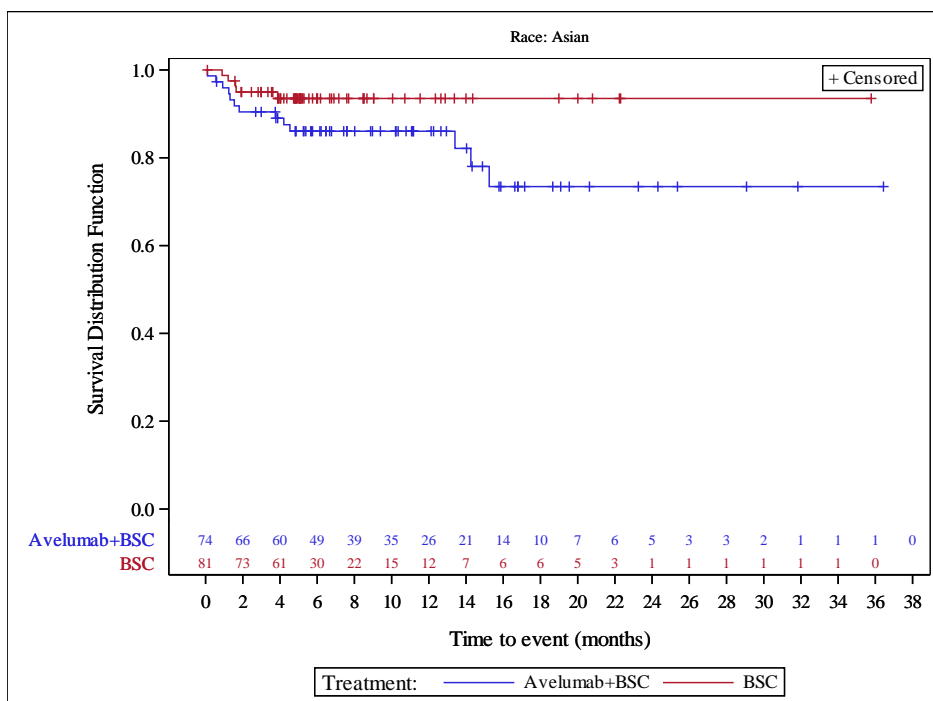


Abbildung 139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: asiatisch
 BSC: Best Supportive Care.

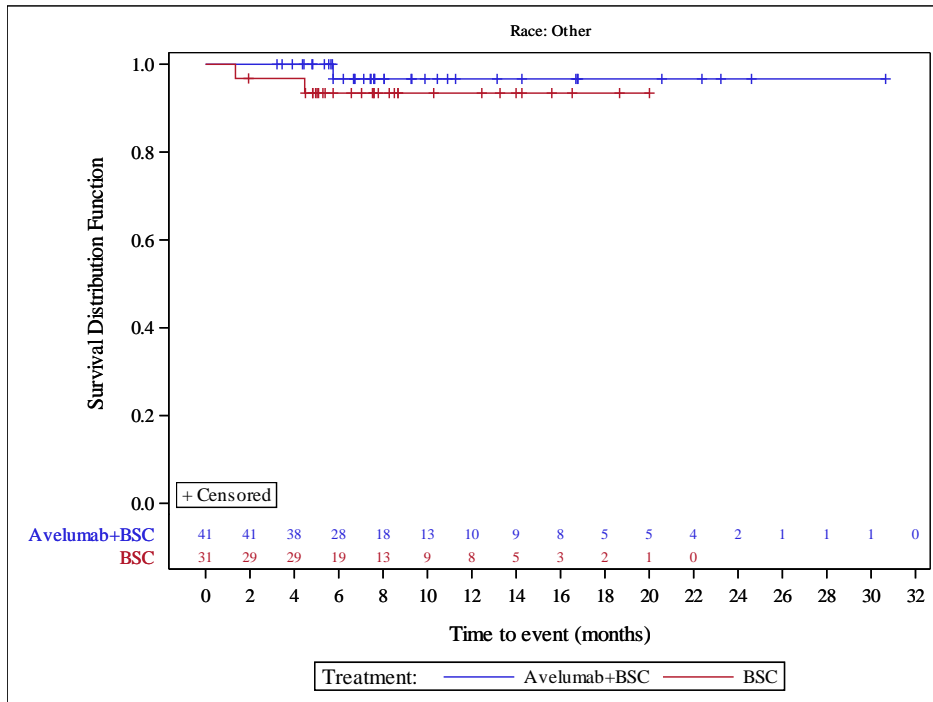


Abbildung 140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe

Abstammung: andere

BSC: Best Supportive Care.

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

Subgruppenanalysen häufiger unerwünschter Ereignisse unterteilt nach SOC/PT

Tabelle 4-86 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen häufiger unerwünschter Ereignisse unterteilt nach SOC/PT (Interaktionstest)

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktionstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionschemotherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
SOC/PT für häufige unerwünschte Ereignisse												
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,8675	0,2646	0,3254	0,7920	0,8618	0,7249	0,3698	0,2802	0,7670	0,5610	0,0859	0,9462
PT Thrombozytopenie	0,2198	0,5528	1,0000	ND ^a	0,4461	ND ^a	ND ^a	0,9414	0,9907	ND ^a	0,9929	0,2877
SOC Herzerkrankungen	0,4361	0,1856	0,9870	0,8979	0,5140	0,6588	0,6927	0,0841	0,6979	0,1338	0,9888	0,3285
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,8021	0,6717	0,9999	0,9929	0,3494	0,9882	0,7906	0,9540	0,4923	0,9022	0,9916	0,0940
SOC Endokrine Erkrankungen	0,6209	0,8896	0,9998	1,0000	0,2407	0,8554	0,6808	0,9998	0,2733	0,5136	0,9864	0,9881
PT Hyperthyroidismus	0,9912	0,9929	1,0000	1,0000	0,9916	0,9879	0,9999	0,9999	0,9917	0,9897	0,9926	0,9933
PT Hypothyreose	0,9878	0,6402	0,9999	1,0000	0,2742	0,9929	0,9964	0,9998	0,3930	0,9443	0,9886	0,9901
SOC Augenerkrankungen	0,5205	0,4969	0,9673	0,6668	0,5771	0,1480	0,7076	0,6093	0,6369	0,0764	0,9882	0,4245

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktionstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionstherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3365	0,3834	0,0304	0,0841	0,6362	0,1027	0,6773	0,9346	0,4540	0,4094	0,7567	0,1192
PT Obstipation	0,3641	0,4697	0,1453	0,2658	0,7154	0,1014	0,5611	0,5457	0,6222	0,8859	0,1347	0,2840
PT Diarrhoe	0,9267	0,2937	0,2542	0,6799	0,7763	0,0563	0,3844	0,9314	0,3951	0,6890	0,5332	0,0385
PT Mundtrockenheit	0,3455	0,2460	1,0000	ND ^a	0,2902	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	0,9926	0,1594
PT Übelkeit	0,5376	0,2684	0,6222	0,3727	0,3069	0,8458	0,0803	0,3284	0,4216	0,4377	0,3395	0,1474
PT Erbrechen	0,3138	0,4272	0,8739	0,9809	0,6743	0,6549	0,1859	0,6977	0,2215	0,3569	0,1577	0,8558
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,7320	0,4637	0,1952	0,6760	0,0929	0,1184	0,1862	0,6841	0,8474	0,4708	0,5694	0,5682
PT Asthenie	0,0889	0,5338	0,2392	0,5982	0,0819	0,3971	0,7086	0,6948	0,4908	0,7101	0,8895	0,8381
PT Schüttelfrost	0,1374	0,9906	0,6640	0,9990	0,9908	0,7554	0,9992	0,9038	0,4062	0,7078	0,9906	0,8943
PT Ermüdung	0,8431	0,7038	0,7044	0,8521	0,0745	0,4924	0,9342	0,5742	0,9454	0,4333	0,3225	0,4944
PT Grippeähnliche Erkrankung	0,5786	0,9914	0,4534	0,6201	0,9907	0,6860	0,3954	0,6250	0,8101	0,9884	0,9634	0,9714
PT Schmerz	ND ^a	0,9938	1,0000	ND ^a	0,9914	ND ^a	0,6624	ND ^a	ND ^a	ND ^a	0,3486	ND ^a

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktionstest											
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionstherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
Endpunktkategorie Endpunkt												
PT Fieber	0,2416	0,9668	0,6707	0,7787	0,5488	0,2304	0,6819	0,7842	0,8205	0,6301	0,6081	0,1082
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,8671	0,1985	0,9362	0,9711	0,5533	0,2674	0,6146	0,7386	0,4305	0,0586	0,7207	0,5232
PT Infektion der oberen Atemwege	0,9381	0,4458	0,6274	0,9676	0,9491	0,9156	0,4489	0,5351	0,0609	0,8361	0,9890	0,9404
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,6603	0,0344	0,7905	0,9229	0,0011	0,5810	0,3518	0,9647	0,2167	0,6850	0,6047	0,0852
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,9889	0,9886	0,9999	1,0000	0,9910	0,9905	0,9999	0,9999	0,9899	0,9872	0,9899	0,9914
SOC Untersuchungen	0,4746	0,0053	0,0339	0,1104	0,0906	0,0307	0,1153	0,4193	0,0610	0,4535	0,7394	0,2995
PT Alaninaminotransferase erhöht	0,7995	0,9904	1,0000	1,0000	0,6246	0,5255	0,9999	0,1806	0,3529	0,9887	0,9909	0,1590
PT Amylase erhöht	0,9998	0,9910	0,9999	0,9977	0,8081	0,9766	0,9938	0,7020	0,2550	0,9879	0,3860	0,9909
PT Aspartataminotransferase erhöht	0,9166	ND ^a	1,0000	1,0000	0,9924	ND ^a	ND ^a	0,9848	0,0518	0,9894	0,9921	0,9929
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,6546	ND ^a	0,8056	ND ^a	0,9925	0,9895	ND ^a	1,0000	0,6842	ND ^a	0,9926	0,9904
PT Kreatinin im Blut erhöht	0,9891	0,9914	0,1583	0,8498	0,9912	0,9903	0,9747	0,4496	0,5118	0,3210	0,9899	0,9908

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktionstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionstherapie in der Erstlinie	ECCO-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
PT Lipase erhöht	0,9918	0,9931	1,0000	1,0000	0,9927	0,9888	0,9999	0,9999	0,9920	0,9923	0,9931	0,9931
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,0106	0,7370	0,5148	0,3212	0,0456	0,9272	0,4157	0,9171	0,8176	0,4717	0,2223	0,5337
PT Appetit vermindert	0,0138	0,5180	0,1278	0,3437	0,0054	0,0585	0,3512	0,9170	0,9170	0,6379	0,9471	0,8848
PT Hyperurikämie	0,9913	0,7040	ND ^a	ND ^a	0,9919	ND ^a	0,9999	ND ^a	0,9923	ND ^a	0,9922	0,5415
PT Hypophosphatämie	ND ^a	0,9993	1,0000	ND ^a	ND ^a	0,9910	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	0,9995	0,9993
PT Arthralgie	0,0242	0,2929	0,4038	0,1693	0,7189	0,8059	0,1432	0,4480	0,5105	0,1358	0,5662	0,7638
PT Myalgie	0,5135	0,9205	0,9334	0,9897	0,7182	0,7597	0,9448	0,6781	0,0183	0,9195	0,9486	0,2453
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,6995	0,5563	0,9736	0,6159	0,4901	0,4979	0,4011	0,8476	0,6088	0,9436	0,9928	0,8134
PT Kopfschmerzen	0,7551	0,1844	0,9979	0,2901	0,5931	0,3921	0,7393	0,7457	0,2866	0,8007	0,8123	0,3160
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,0943	0,9233	0,9703	0,8169	0,1726	0,3139	0,4527	0,7240	0,3900	0,9335	0,7197	0,9613
PT Husten	0,1707	0,9140	0,7013	0,4643	0,1628	0,6690	0,4845	0,7876	0,8370	0,8864	0,5895	0,9432
PT Dyspnoe	0,1184	0,4087	0,7270	0,9466	0,2768	0,8853	0,6975	0,2235	0,9848	0,8758	0,9861	0,1717

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktionstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionschemotherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,4829	0,2999	0,6508	0,1698	0,2358	0,3259	0,8581	0,4298	0,3647	0,1988	0,3048	0,0719
PT Trockene Haut	0,6284	0,3158	0,9999	0,9543	0,9560	0,7357	0,7380	0,4407	0,9892	0,2285	0,3748	0,9911
PT Pruritus	0,9826	0,1088	0,0939	0,1254	0,6202	0,5580	0,8247	0,1354	0,3710	0,0455	0,7121	0,1816
PT Ausschlag	0,9700	0,5038	0,6203	0,8393	0,9571	0,0474	0,7807	0,9998	0,2950	0,5965	0,9877	0,0042
PT Ausschlag makulo-papulös	0,9916	0,9930	1,0000	ND ^a	0,9914	ND ^a	0,9999	ND ^a	0,9905	0,9903	0,9933	0,9994
SOC Gefäßerkrankungen	0,9825	0,7980	0,5701	0,5576	0,5317	0,5259	0,2351	0,4501	0,2247	0,9028	0,4732	0,5167
SOC/PT für häufige schwere unerwünschte Ereignisse												
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0024	0,0017	0,8875	0,7228	0,6431	0,2019	0,0586	0,7999	0,2119	0,6472	0,1522	0,5404
SOC Untersuchungen	0,2053	0,2132	0,7768	0,9830	0,9936	0,9414	0,2663	0,8042	0,4062	0,9524	0,3308	0,4615
PT Amylase erhöht	ND ^a	0,9933	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	0,3284	0,9940
PT Lipase erhöht	0,9928	0,9937	1,0000	ND ^a	ND ^a	ND ^a	1,0000	ND ^a	ND ^a	0,9929	0,9935	0,9918

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktionstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionschemotherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,3781	0,8057	0,3623	0,6929	0,4700	0,8928	0,4482	0,9659	0,1476	0,9872	0,8882	0,8507
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,0887	0,8746	0,3291	0,9212	0,1742	0,1526	0,9710	0,7187	0,7843	0,3475	0,6071	0,6340
SOC/PT für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse												
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0255	0,0369	0,9457	0,9576	0,6226	0,2016	0,0795	0,9398	0,6143	0,7519	0,0574	0,3405
PT Progression einer Erkrankung ^b	0,0405	0,0388	0,2964	0,5883	0,1218	0,0947	0,0440	0,9995	0,5675	0,9880	0,0403	0,9155
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,9931	0,6508	1,0000	ND	0,9909	0,9896	0,7914	0,9828	ND	0,3414	0,9921	0,2639
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,0737	0,6075	0,7472	0,9948	0,2658	0,1230	0,9986	0,6835	0,3193	0,2939	0,6965	0,6965

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

JAVELIN Bladder 100	p-Wert aus Interaktionstest											
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie	Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionstherapie	PD-L1-Status zu Baseline	Induktionstherapie in der Erstlinie	ECOG-PS zu Baseline	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Leberläsionen zu Baseline	Lungenläsionen zu Baseline
<p>Statistisch signifikante Interaktionsterme ($p < 0,05$) sind im Fettdruck dargestellt.</p> <p>a: p-Wert wird nicht dargestellt, da weniger als zehn Ereignisse in den Subgruppen aufgetreten sind.</p> <p>b: Alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse waren von Grad 5 und werden daher nur im Rahmen der Analyse der schwerwiegenden UE betrachtet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ND: Nicht dargestellt; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>												

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

Tabelle 4-87 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Abstammung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0304)					
Weiß	111/229 (48,5)	9,6 [6,9; 21,5]	76/233 (32,6)	24,9 [11,2; NE]	1,48 [1,10; 1,99]; 0,0085
Asiatisch	49/74 (66,2)	6,0 [4,0; 8,1]	16/81 (19,8)	NE [9,5; NE]	3,35 [1,90; 5,91]; <0,0001
Andere	19/41 (46,3)	8,7 [3,3; NE]	10/31 (32,3)	NE [5,6; NE]	1,61 [0,75; 3,48]; 0,2205
PT Diarrhoe (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)					
Lungenläsionen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0385)					
Ja	19/80 (23,8)	21,5 [16,5; NE]	1/83 (1,2)	NE [10,7; NE]	16,47 [2,19; 124,04]; 0,0002
Nein	42/264 (15,9)	NE [28,4; NE]	19/262 (7,3)	NE [NE; NE]	1,94 [1,12; 3,34]; 0,0156
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0344)					
Männlich	63/260 (24,2)	NE [NE; NE]	11/271 (4,1)	NE [NE; NE]	5,79 [3,04; 11,02]; <0,0001

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Weiblich	28/84 (33,3)	18,4 [8,9; NE]	12/74 (16,2)	NE [11,4; NE]	2,05 [1,03; 4,05]; 0,0356
Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0011)					
CR oder PR	71/250 (28,4)	NE [18,4; NE]	10/248 (4,0)	NE [NE; NE]	7,19 [3,70; 13,98]; <0,0001
SD	20/94 (21,3)	NE [NE; NE]	13/97 (13,4)	18,7 [11,4; NE]	1,29 [0,63; 2,63]; 0,4795
SOC Untersuchungen					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0053)					
Männlich	87/260 (33,5)	25,8 [22,1; NE]	35/271 (12,9)	NE [NE; NE]	2,58 [1,74; 3,82]; <0,0001
Weiblich	42/84 (50,0)	14,8 [2,8; 26,8]	3/74 (4,1)	NE [NE; NE]	15,34 [4,74; 49,64]; <0,0001
Abstammung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0339)					
Weiß	92/229 (40,2)	22,1 [14,8; 26,8]	27/233 (11,6)	NE [NE; NE]	3,65 [2,37; 5,62]; <0,0001
Asiatisch	31/74 (41,9)	18,4 [4,7; NE]	6/81 (7,4)	NE [NE; NE]	6,18 [2,57; 14,86]; <0,0001
Andere	6/41 (14,6)	NE [NE; NE]	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	0,96 [0,29; 3,14]; 0,9443

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0307)					
Viszeral	74/186 (39,8)	22,1 [13,3; NE]	15/188 (8,0)	NE [NE; NE]	5,46 [3,13; 9,52]; <0,0001
Nicht-viszeral	55/158 (34,8)	23,8 [14,8; NE]	23/157 (14,6)	NE [NE; NE]	2,37 [1,45; 3,87]; 0,0004
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0106)					
<65 Jahre	43/129 (33,3)	21,1 [11,5; NE]	9/106 (8,5)	NE [NE; NE]	3,93 [1,91; 8,07]; <0,0001
≥65 Jahre	66/215 (30,7)	NE [19,4; NE]	48/239 (20,1)	NE [15,6; NE]	1,39 [0,95; 2,02]; 0,0866
Bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0456)					
CR oder PR	80/250 (32,0)	NE [18,9; NE]	33/248 (13,3)	NE [NE; NE]	2,30 [1,53; 3,46]; <0,0001
SD	29/94 (30,9)	NE [NE; NE]	24/97 (24,7)	15,6 [11,5; NE]	1,12 [0,65; 1,93]; 0,6897
PT Appetit vermindert (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0138)					
<65 Jahre	21/129 (16,3)	NE [NE; NE]	2/106 (1,9)	NE [NE; NE]	8,54 [2,00; 36,51]; 0,0005

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
≥65 Jahre	27/215 (12,6)	NE [NE; NE]	23/239 (9,6)	NE [NE; NE]	1,15 [0,66; 2,02]; 0,6251
Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0054)					
CR oder PR	37/250 (14,8)	NE [NE; NE]	11/248 (4,4)	NE [NE; NE]	3,21 [1,63; 6,30]; 0,0004
SD	11/94 (11,7)	NE [NE; NE]	14/97 (14,4)	NE [12,4; NE]	0,66 [0,30; 1,48]; 0,3117
PT Arthralgie (aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0242)					
<65 Jahre	17/129 (13,2)	NE [NE; NE]	10/106 (9,4)	20,6 [18,8; NE]	1,23 [0,56; 2,72]; 0,6008
≥65 Jahre	40/215 (18,6)	NE [NE; NE]	10/239 (4,2)	NE [NE; NE]	4,01 [2,00; 8,04]; <0,0001
PT Myalgie (aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)					
ECOG-PS zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0183)					
0	20/210 (9,5)	NE [NE; NE]	2/206 (1,0)	NE [NE; NE]	8,16 [1,90; 35,10]; 0,0008
≥1	9/134 (6,7)	NE [NE; NE]	8/139 (5,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,41; 2,76]; 0,9029

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Pruritus (aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)					
Kreatinin-Clearance zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0455)					
<60 ml/min	25/166 (15,1)	NE [24,1; NE]	6/147 (4,1)	NE [NE; NE]	3,13 [1,28; 7,67]; 0,0087
≥60 ml/min	34/177 (19,2)	NE [NE; NE]	2/192 (1,0)	NE [NE; NE]	17,90 [4,30; 74,58]; <0,0001
PT Ausschlag (aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)					
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0474)					
Viszeral	14/186 (7,5)	NE [NE; NE]	5/188 (2,7)	NE [NE; NE]	2,63 [0,94; 7,32]; 0,0551
Nicht-viszeral	26/158 (16,5)	NE [NE; NE]	1/157 (0,6)	NE [NE; NE]	24,35 [3,30; 179,64]; <0,0001
Lungenläsionen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0042)					
Ja	6/80 (7,5)	NE [NE; NE]	5/83 (6,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,35; 3,77]; 0,8258
Nein	34/264 (12,9)	NE [NE; NE]	1/262 (0,4)	NE [NE; NE]	31,45 [4,30; 229,89]; <0,0001
BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PR: Partielles Ansprechen; PT: Preferred Term; SD: Stabile Erkrankung; SOC: System Organ Class.					

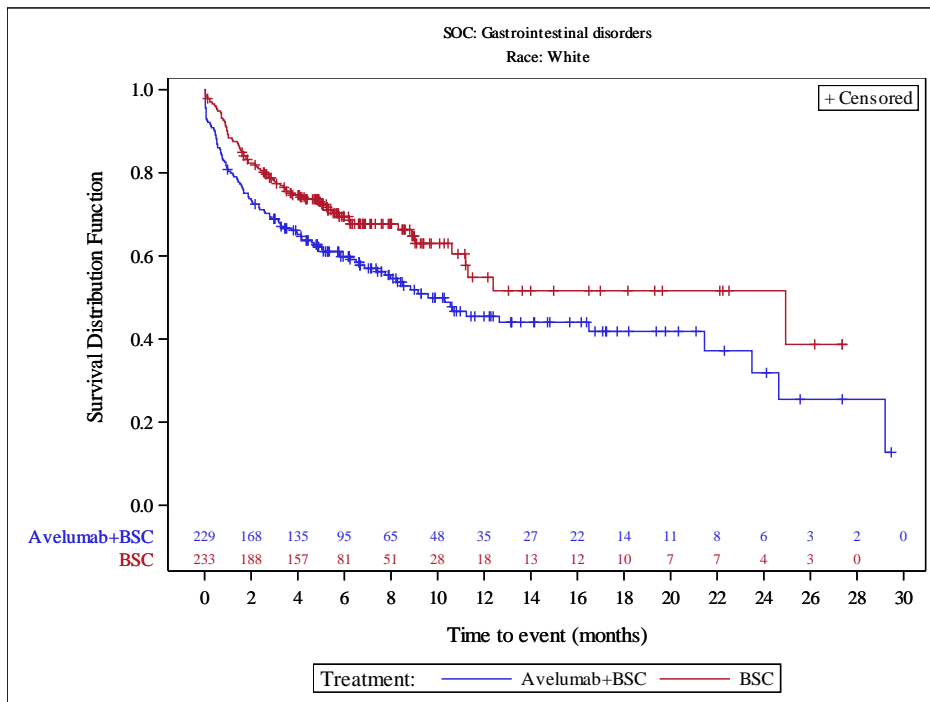


Abbildung 141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: weiß
BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

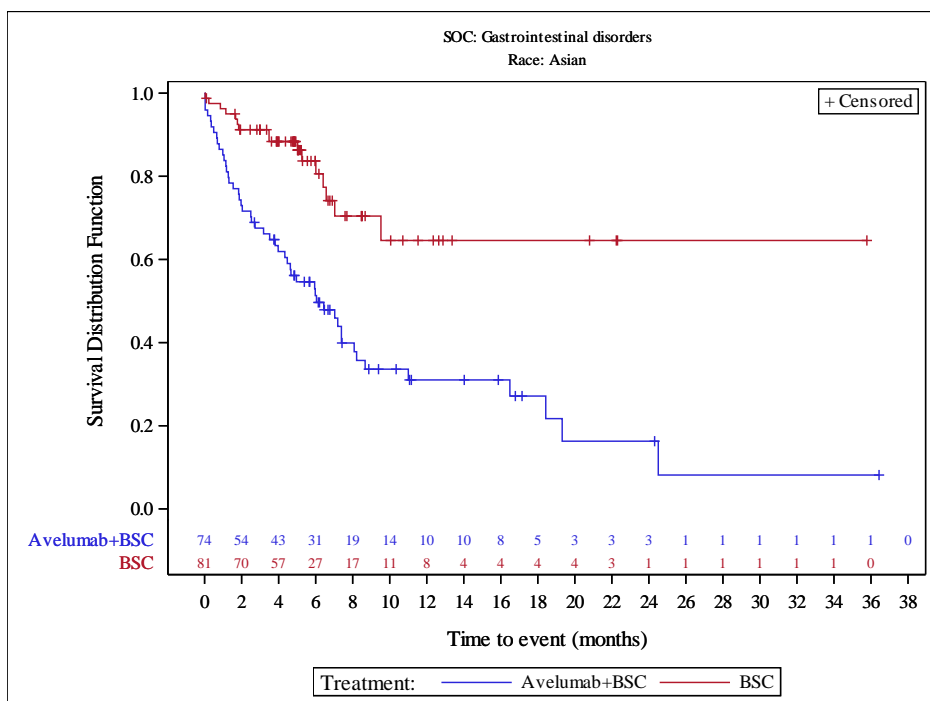


Abbildung 142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: asiatisch
BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

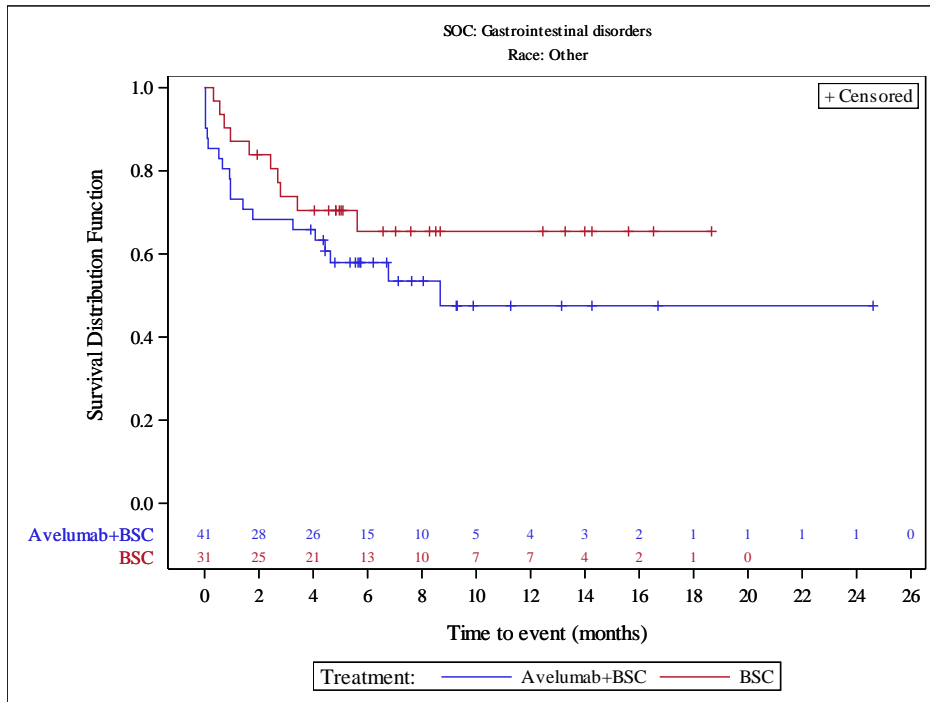


Abbildung 143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: andere
 BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

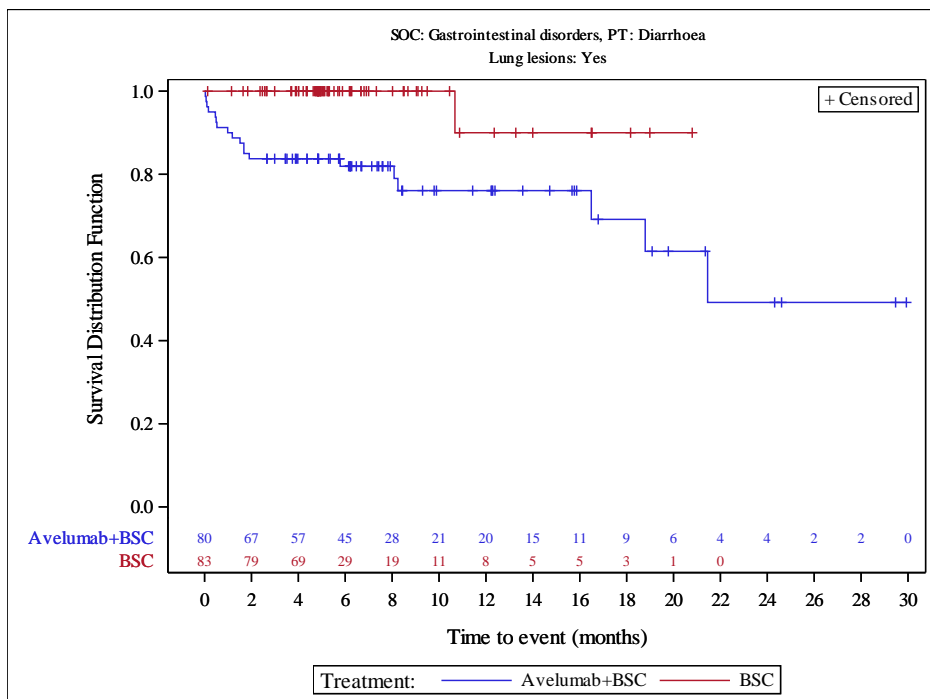


Abbildung 144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Diarrhoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: ja
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

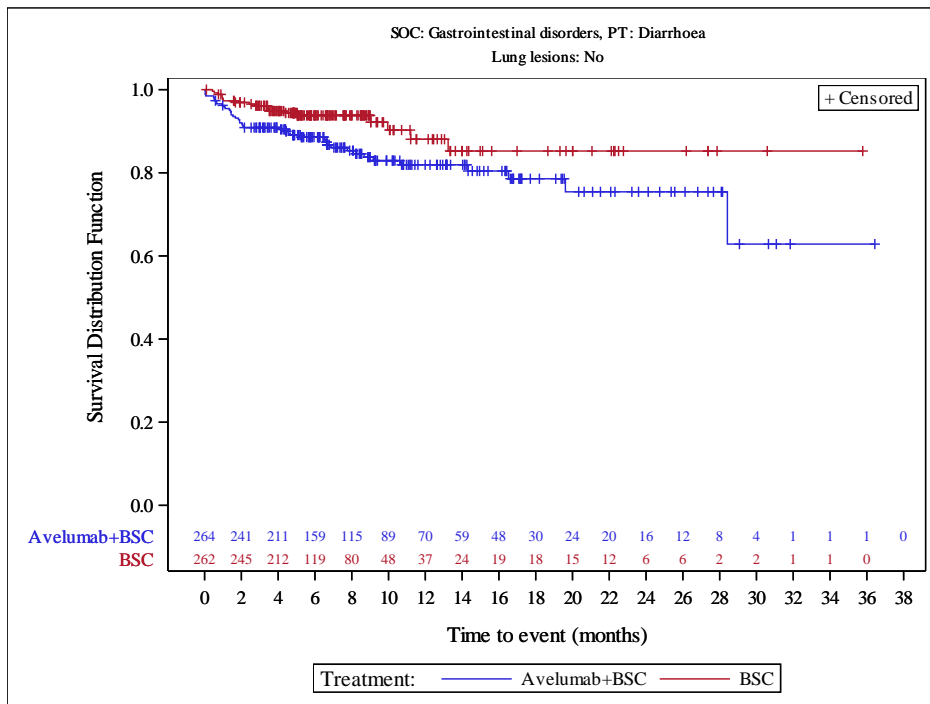


Abbildung 145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Diarrhoe (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: nein

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

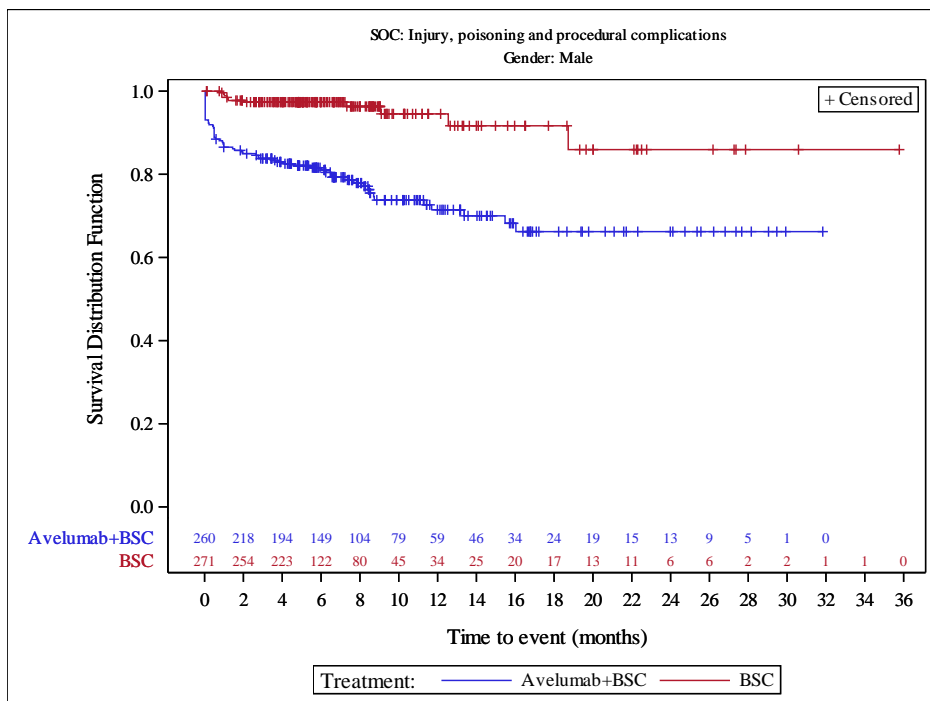


Abbildung 146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class; SOC: System Organ Class.

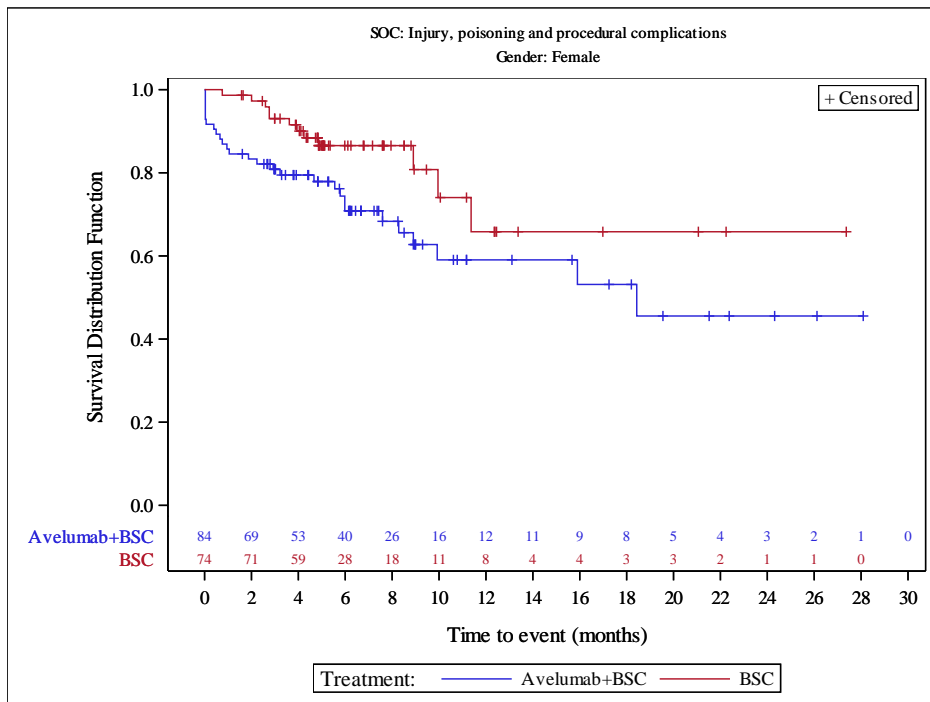


Abbildung 147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich
 BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

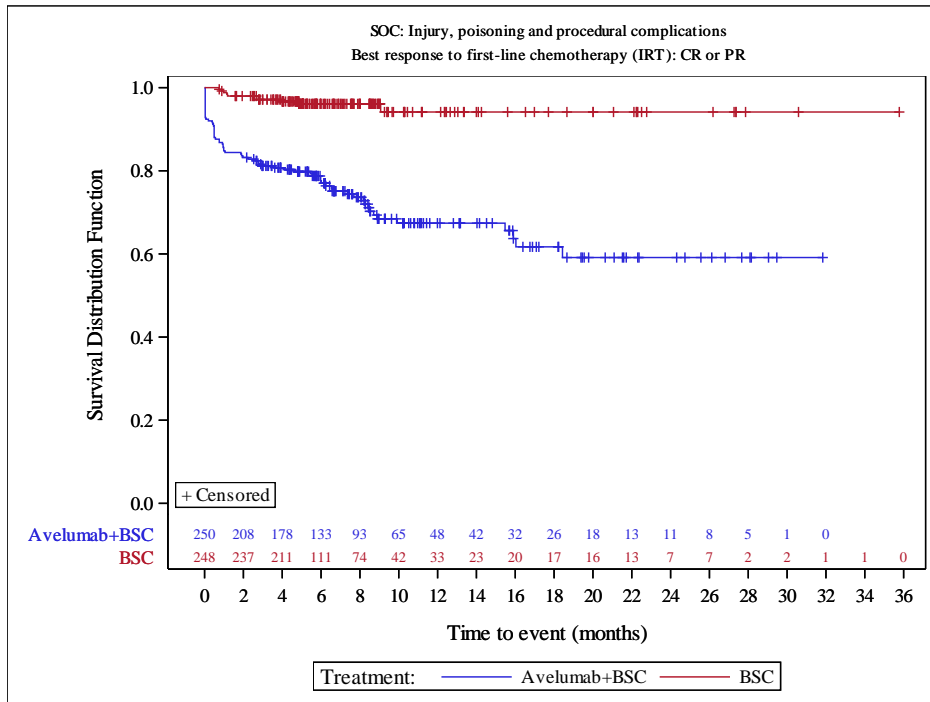


Abbildung 148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: komplettes oder teilweises Ansprechen
 BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; IRT: Interactive Response Technology; PR: Teilweises Ansprechen; SOC: System Organ Class.

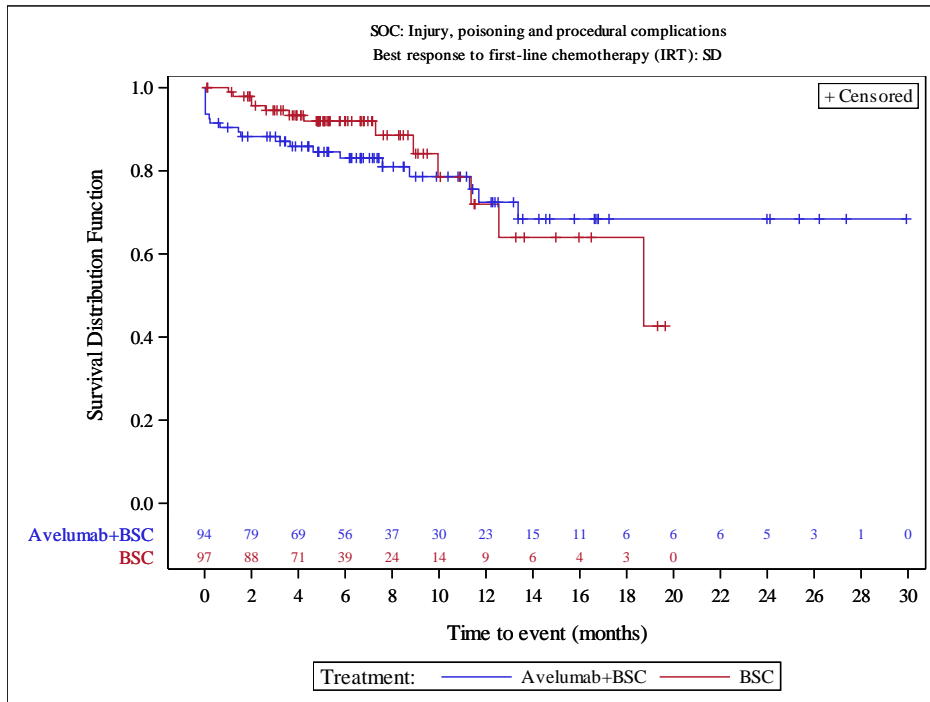


Abbildung 149 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: stabile Erkrankung
BSC: Best Supportive Care; IRT: Interactive Response Technology; SD: Stabile Erkrankung; SOC: System Organ Class.

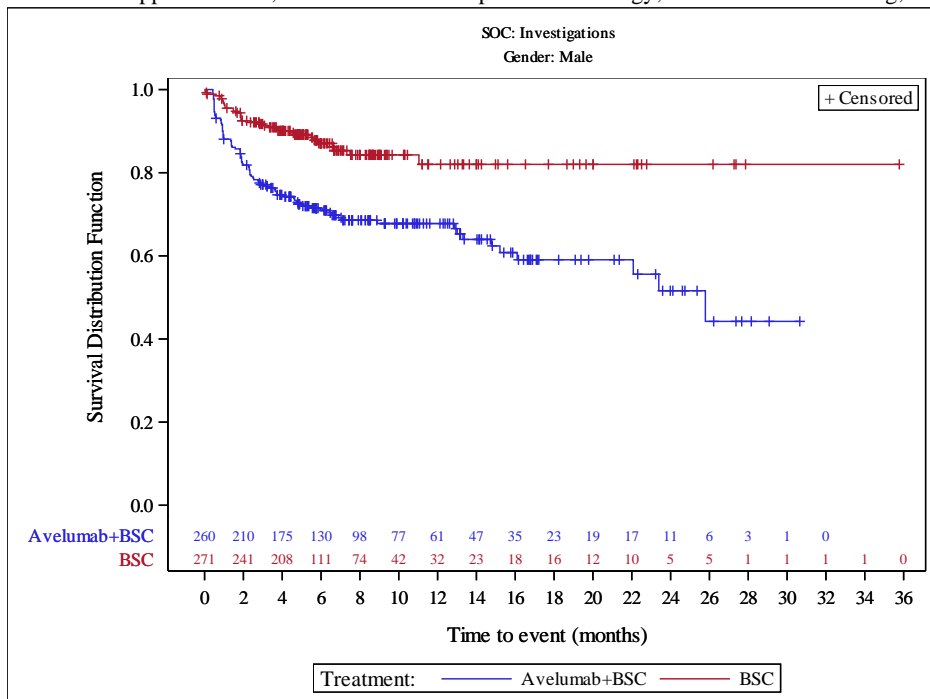


Abbildung 150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich
BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

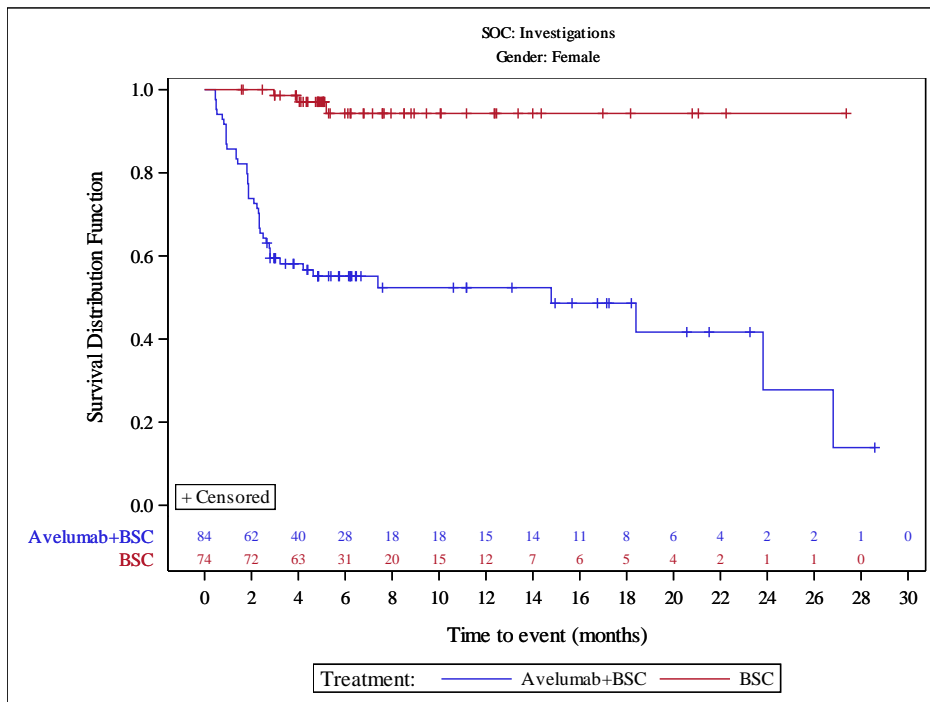


Abbildung 151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

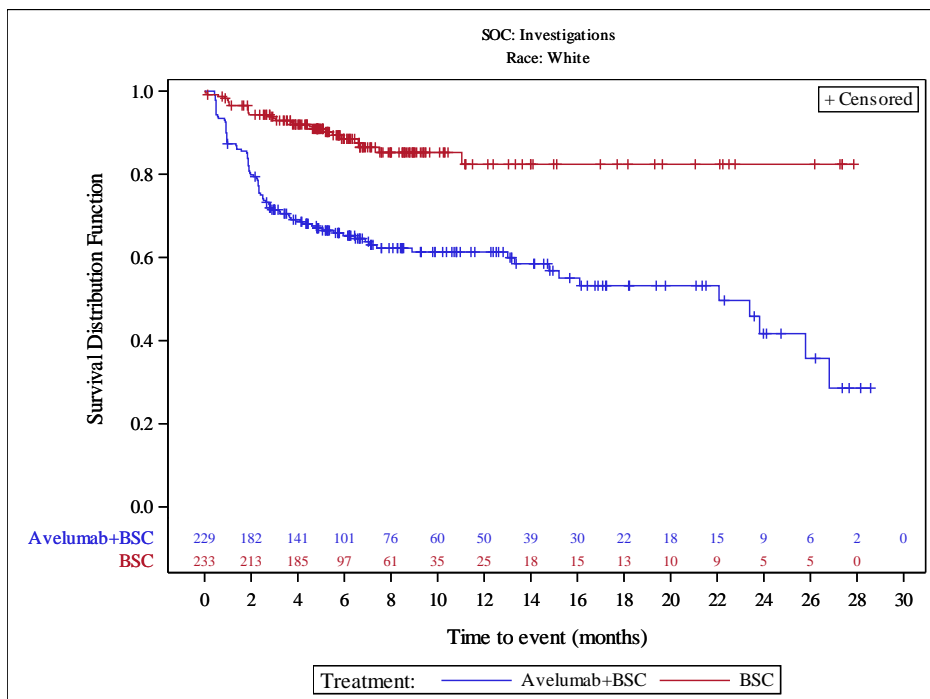


Abbildung 152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: weiß

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

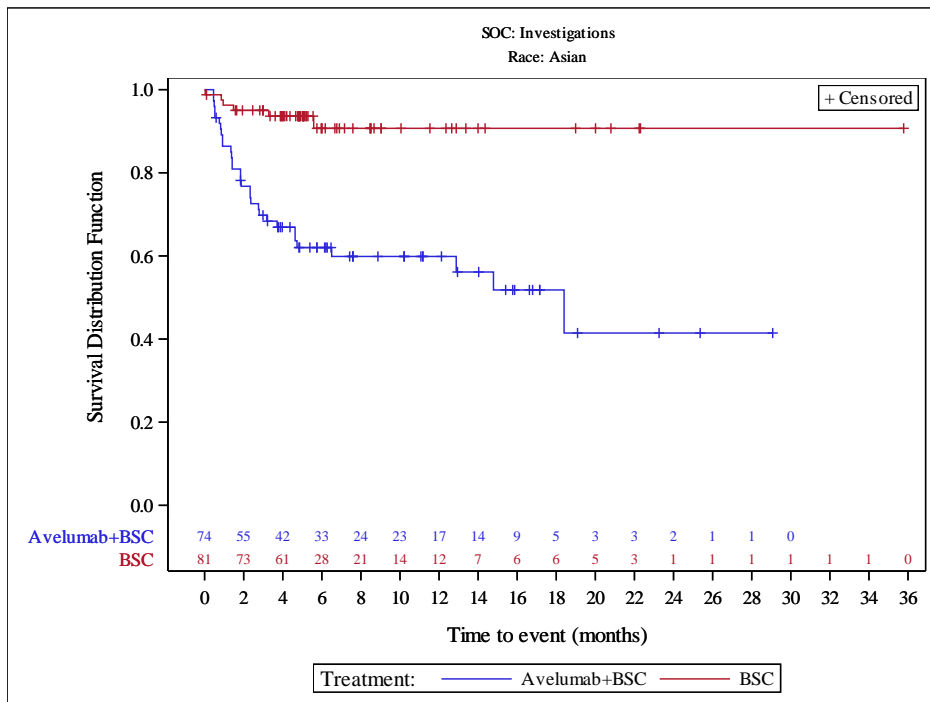


Abbildung 153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: asiatisch

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

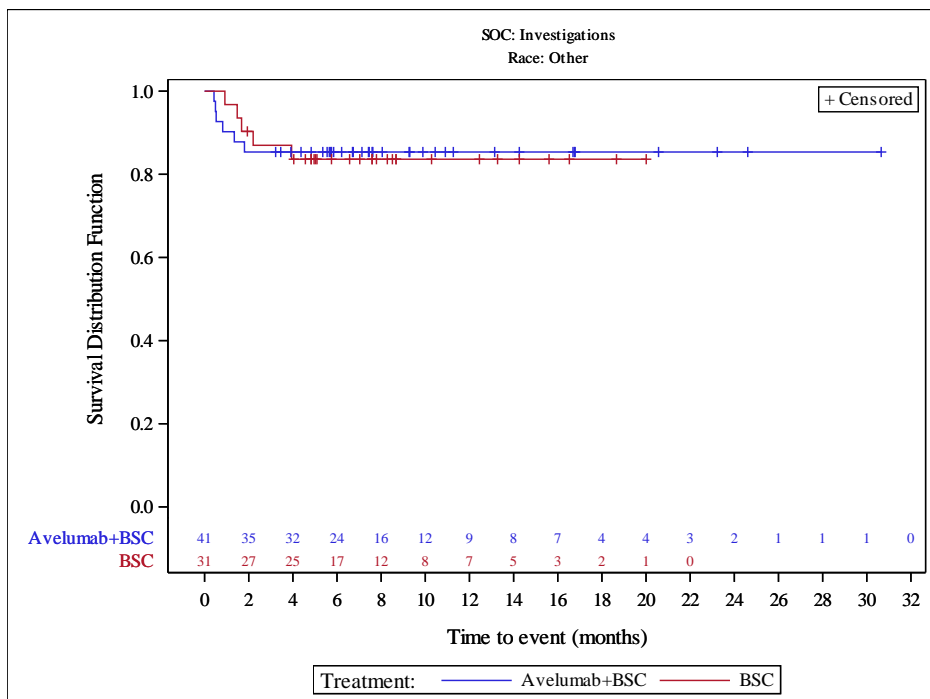


Abbildung 154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Abstammung: andere

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

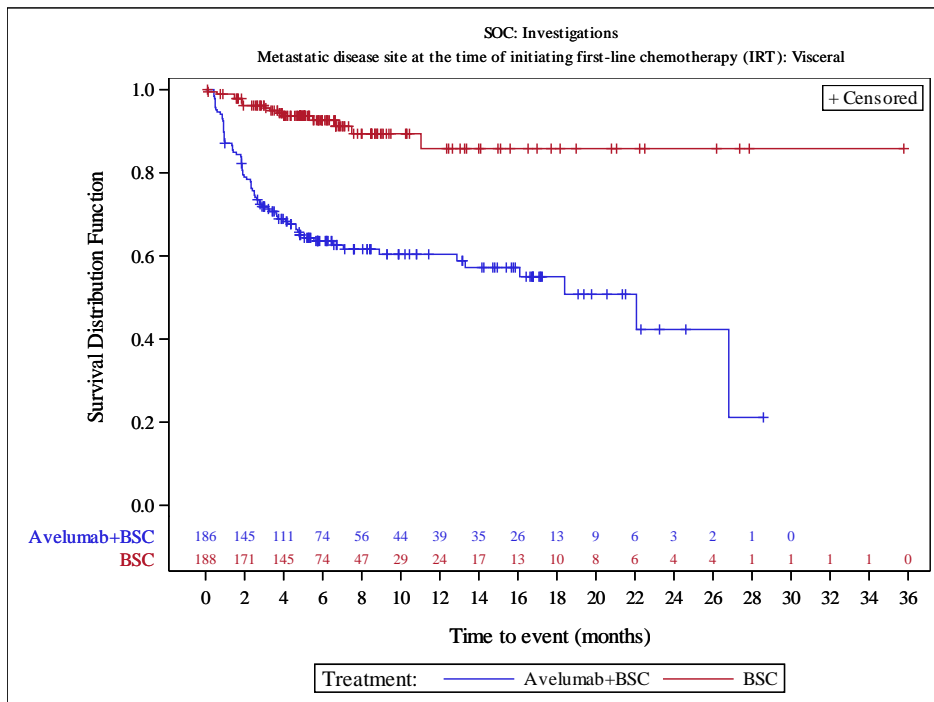


Abbildung 155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: viszeral

BSC: Best Supportive Care; IRT: Interactive Response Technology; SOC: System Organ Class.

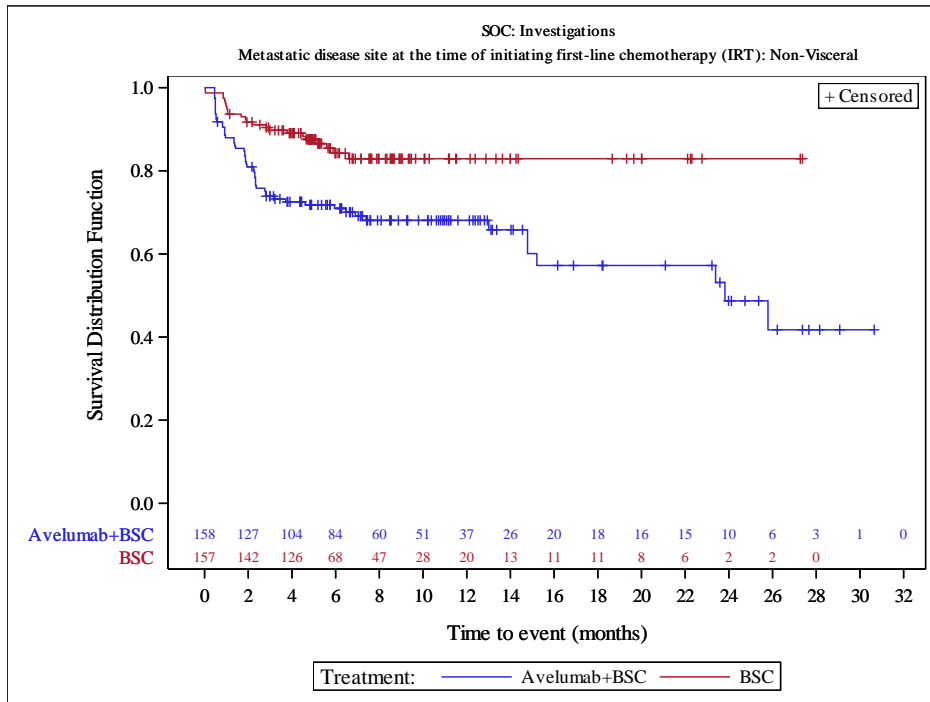


Abbildung 156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Untersuchungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: nicht-viszeral
BSC: Best Supportive Care; IRT: Interactive Response Technology; SOC: System Organ Class.

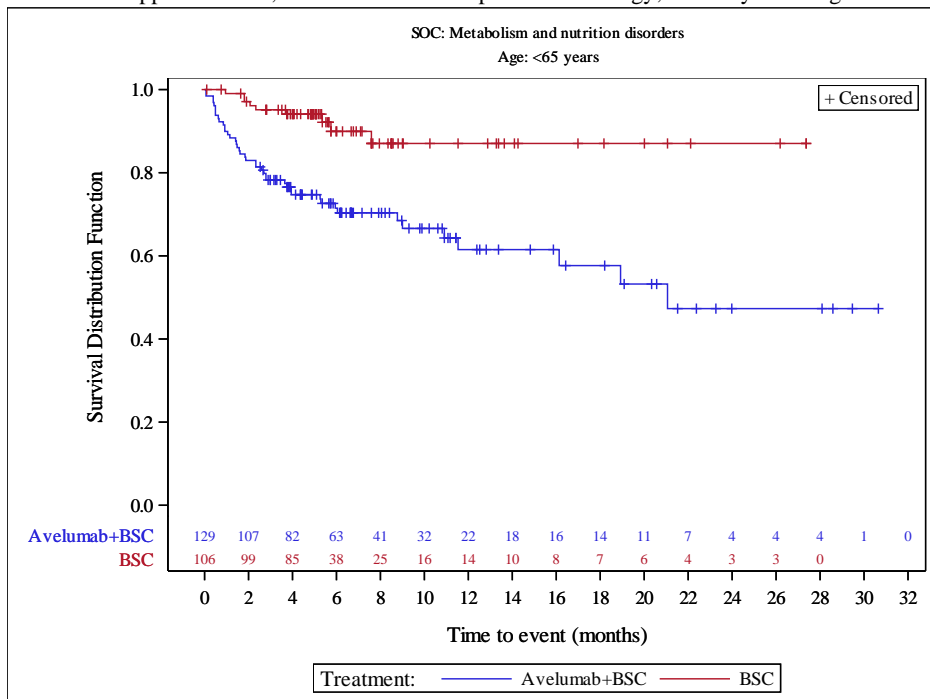


Abbildung 157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre
BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

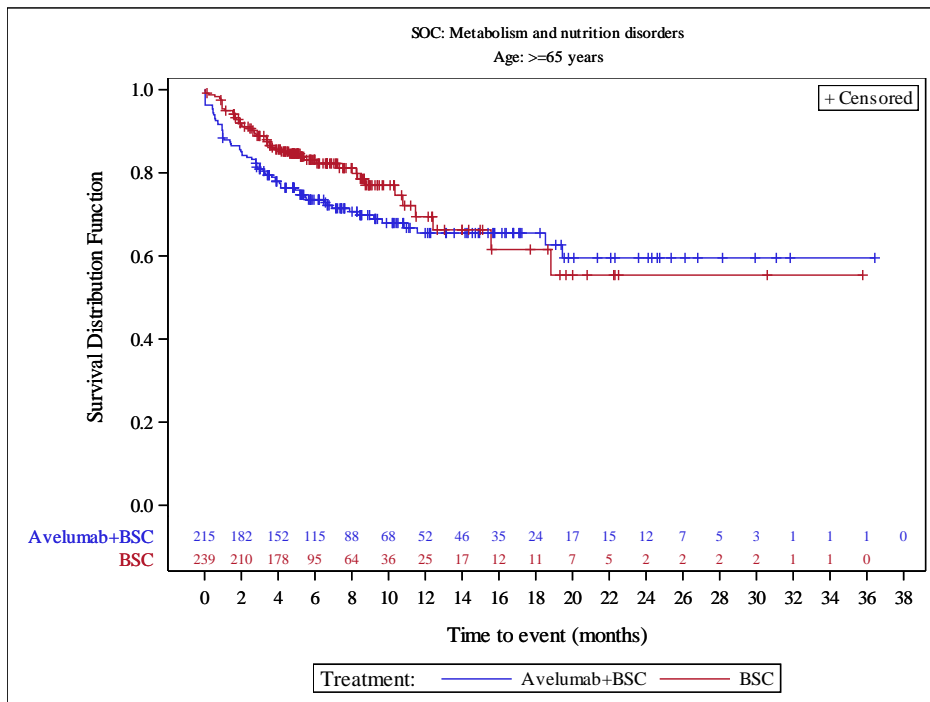


Abbildung 158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre
BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

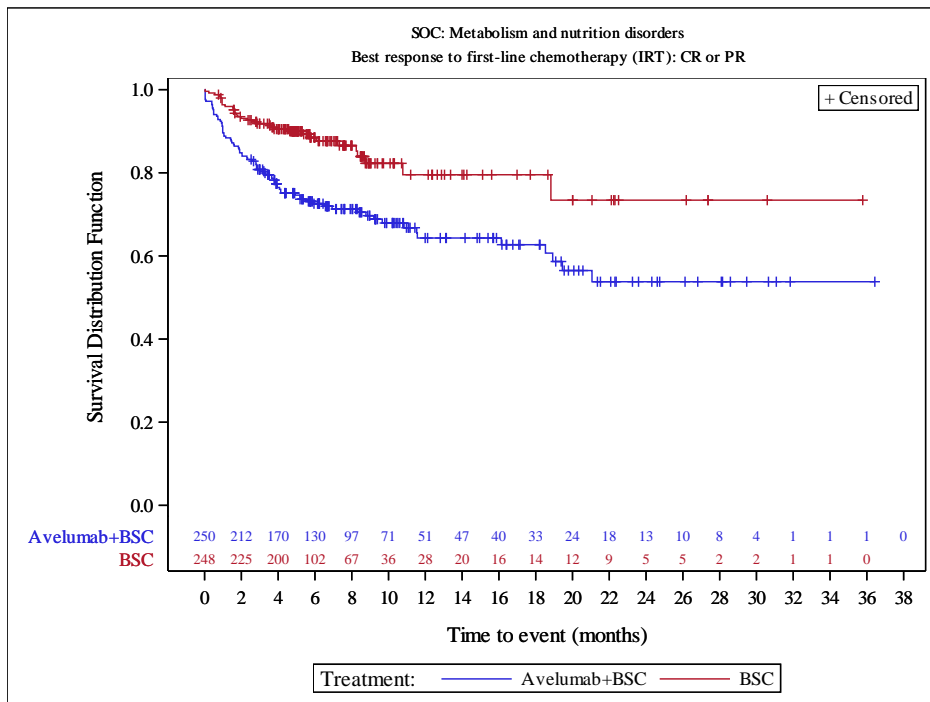


Abbildung 159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: komplettes oder teilweises Ansprechen
BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; IRT: Interactive Response Technology; PR: Teilweises Ansprechen; SOC: System Organ Class.

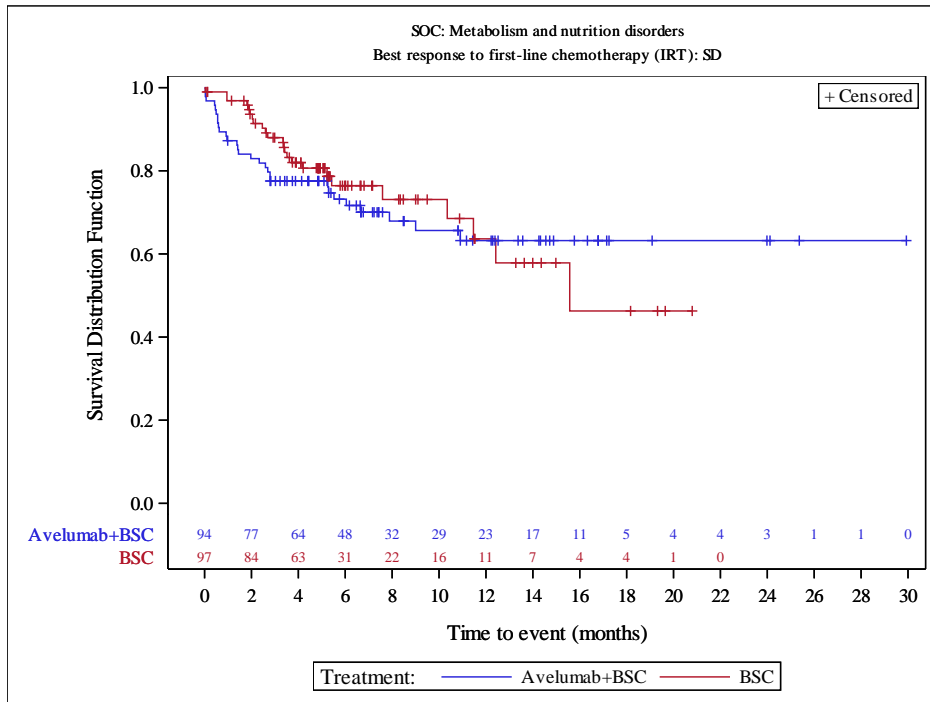


Abbildung 160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: stabile Erkrankung
BSC: Best Supportive Care; IRT: Interactive Response Technology; SD: Stabile Erkrankung; SOC: System Organ Class.

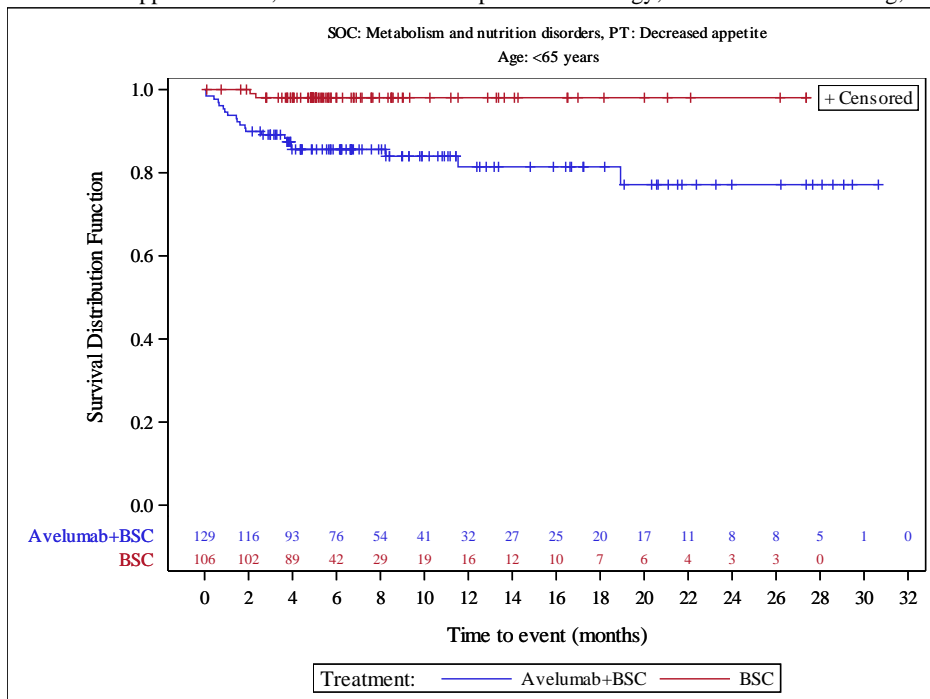


Abbildung 161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre
BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

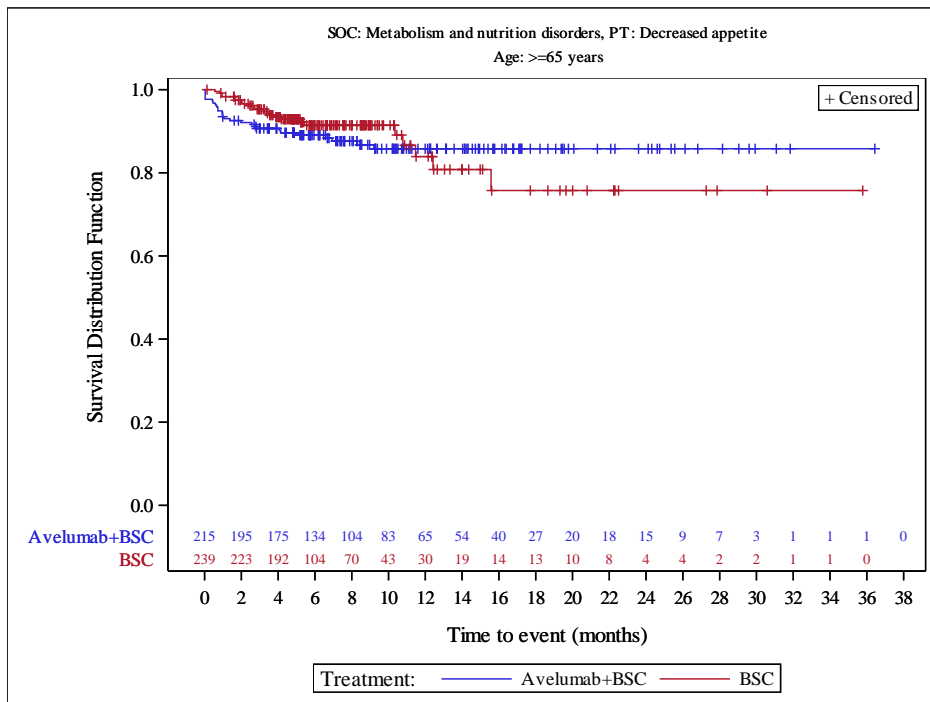


Abbildung 162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

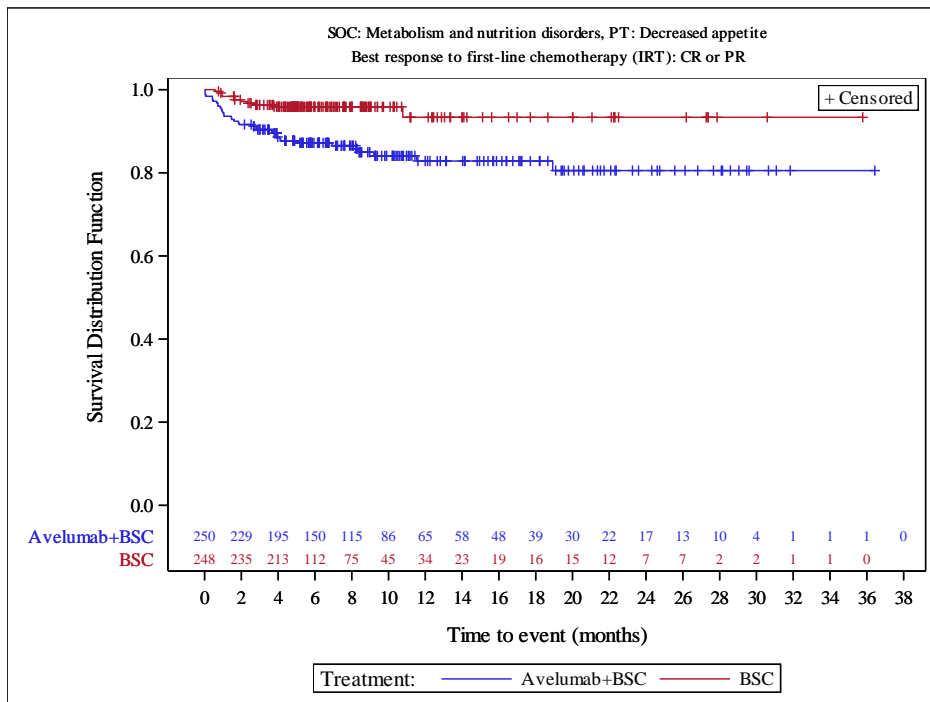


Abbildung 163 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: komplettes oder teilweises Ansprechen

BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; IRT: Interactive Response Technology; PR: Teilweises Ansprechen; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

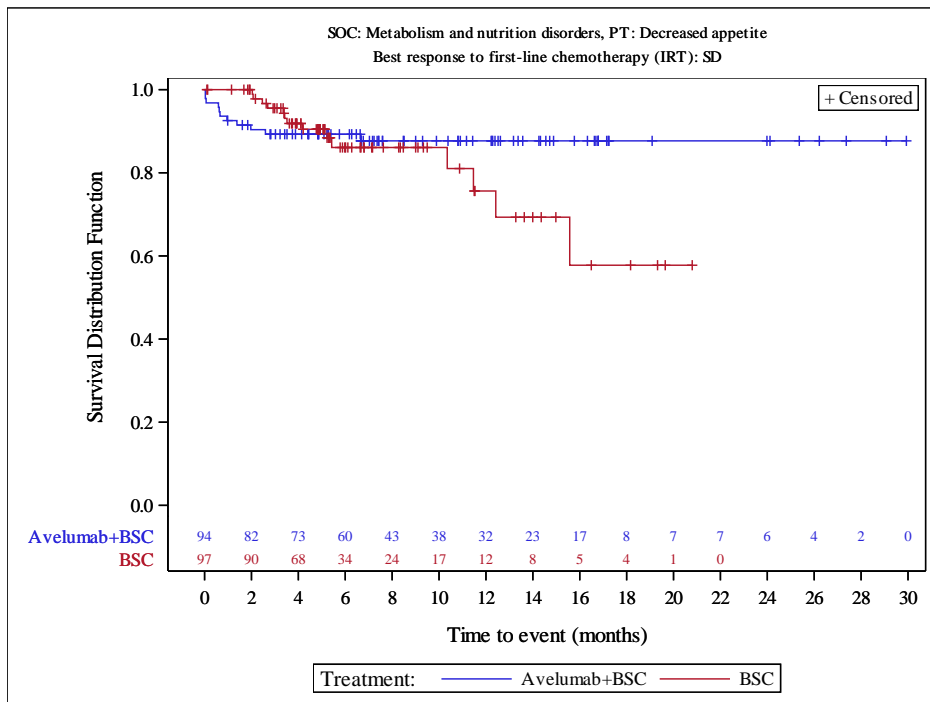


Abbildung 164 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Appetit vermindert (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe bestes Ansprechen auf Induktionschemotherapie in der Erstlinie: stabile Erkrankung

BSC: Best Supportive Care; IRT: Interactive Response Technology; PT: Preferred Term; SD: Stabile Erkrankung; SOC: System Organ Class.

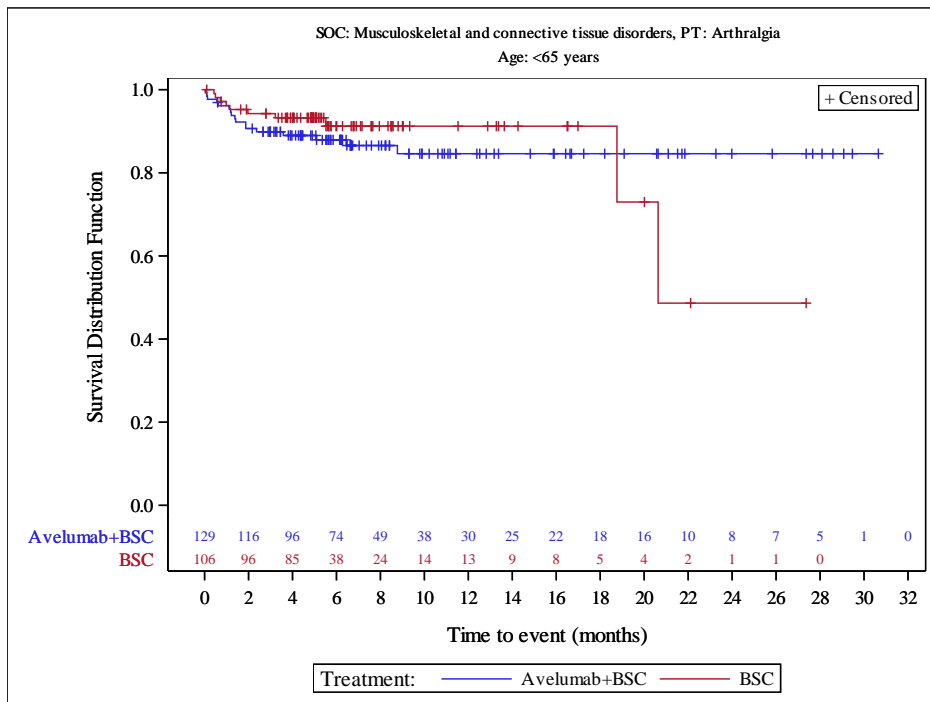


Abbildung 165 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Arthralgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

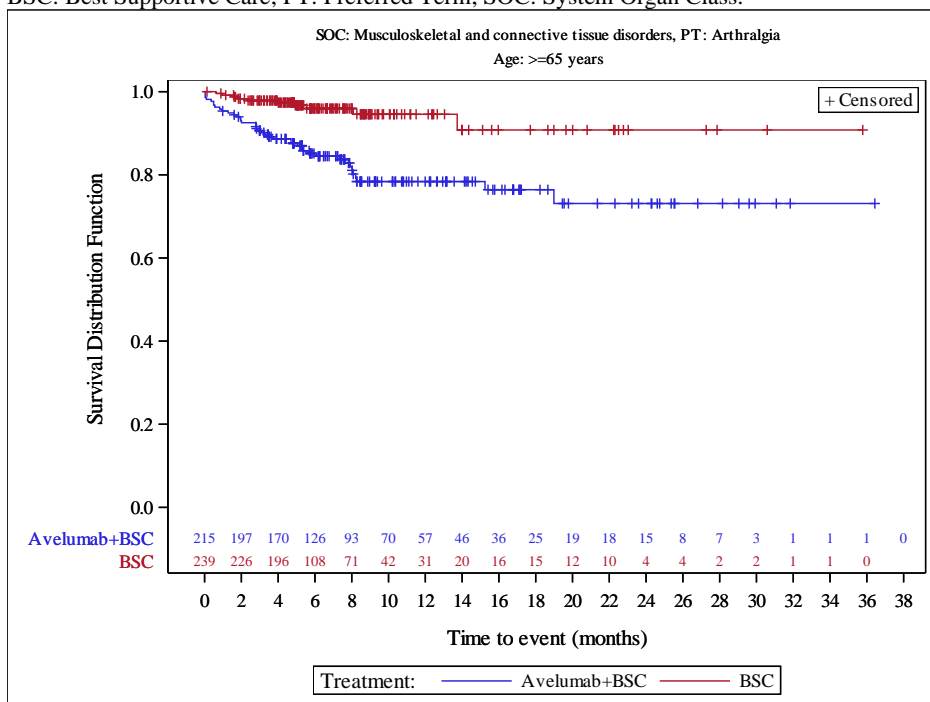


Abbildung 166 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Arthralgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

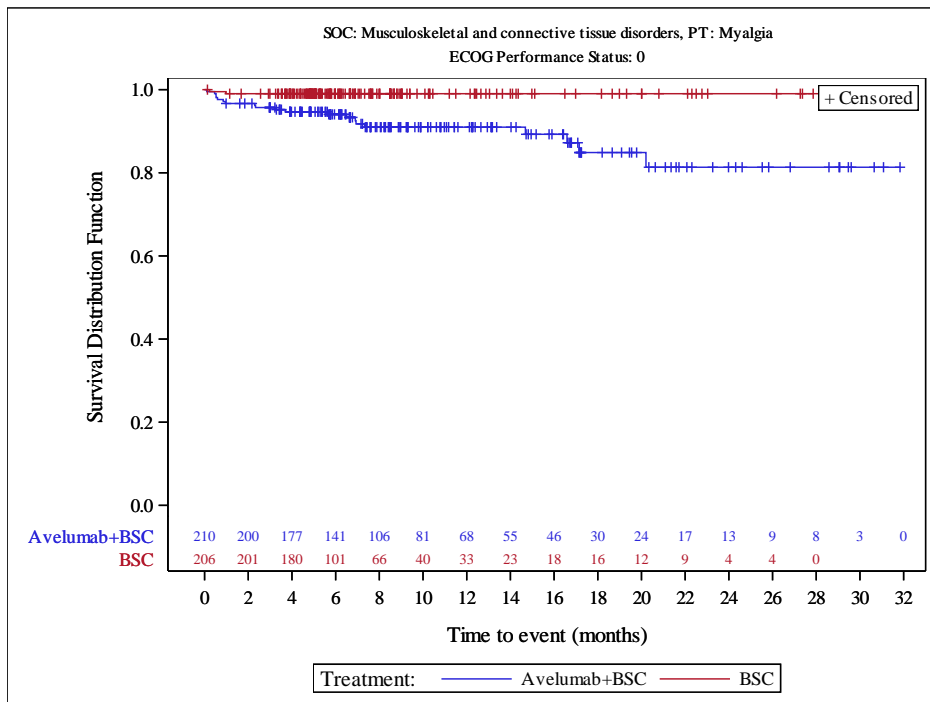


Abbildung 167 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Myalgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe ECOG-PS zu Baseline: 0

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

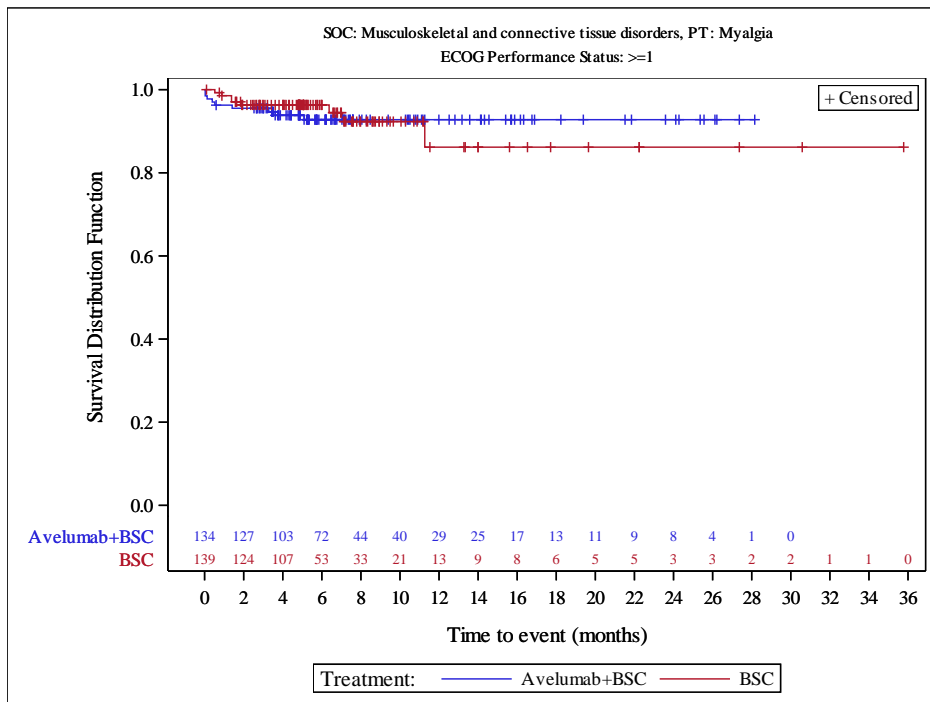


Abbildung 168 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Myalgie (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe ECOG-PS zu Baseline: ≥ 1

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

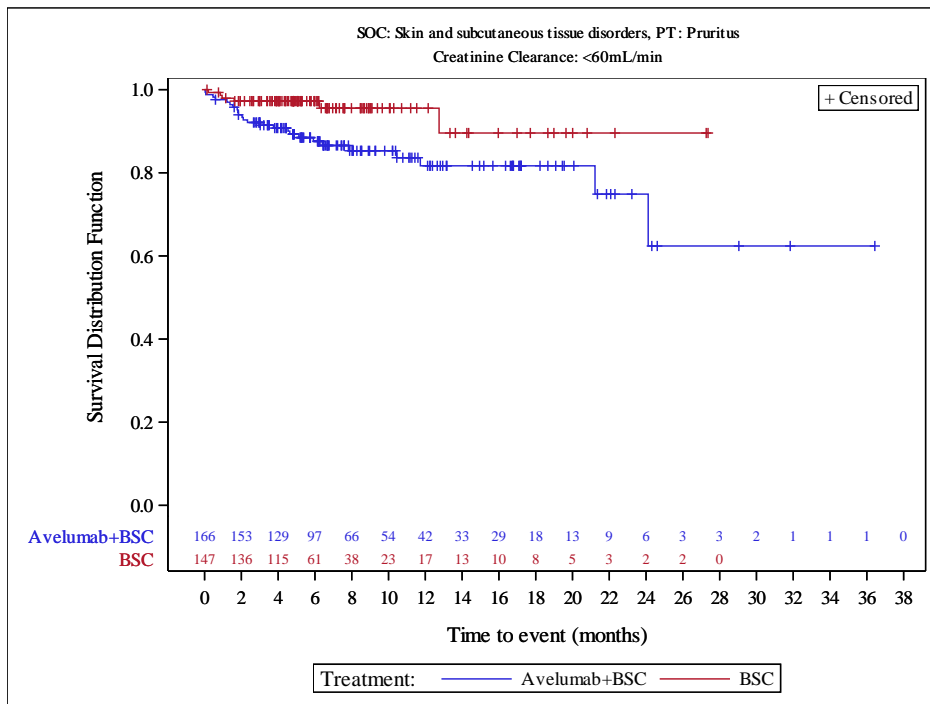


Abbildung 169 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Pruritus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Kreatinin-Clearance zu Baseline: <60 ml/min
BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

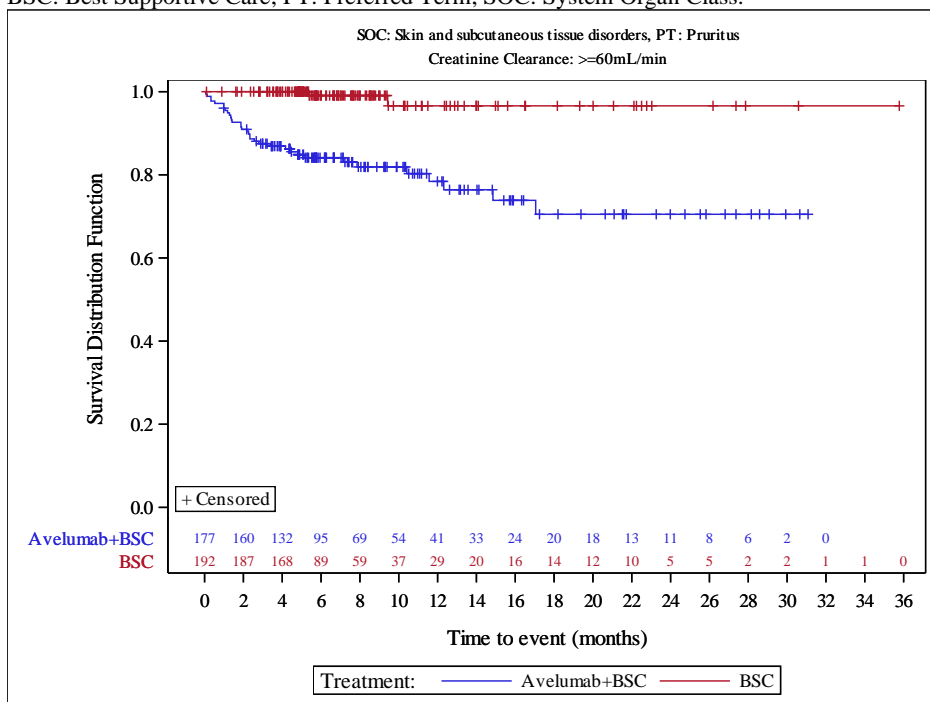


Abbildung 170 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Pruritus (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Kreatinin-Clearance zu Baseline: ≥60 ml/min
BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

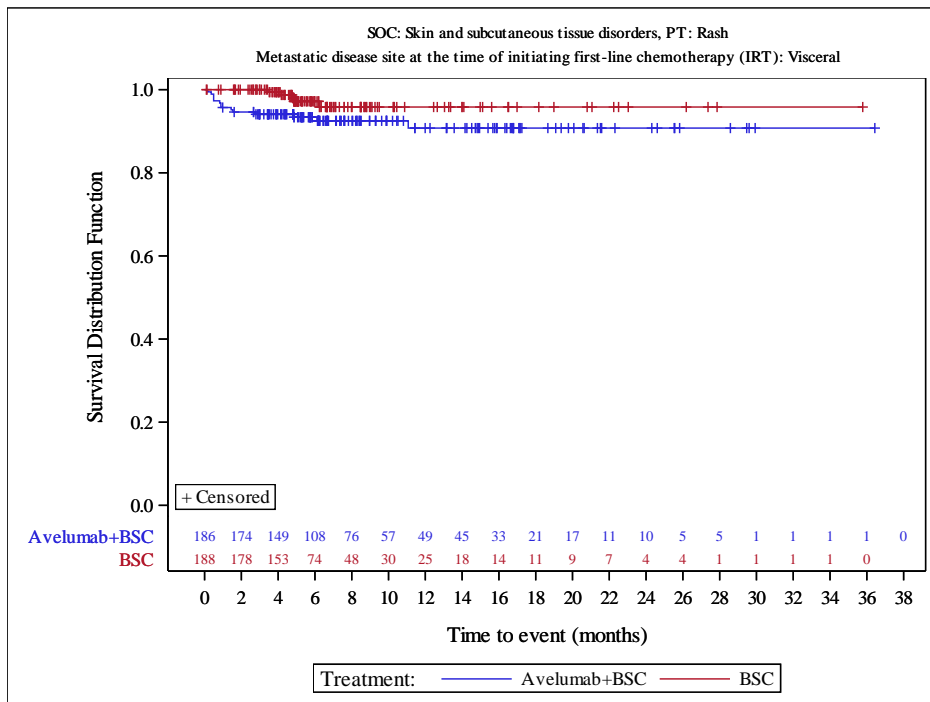


Abbildung 171 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: viszeral

BSC: Best Supportive Care; IRT: Interactive Response Technology; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

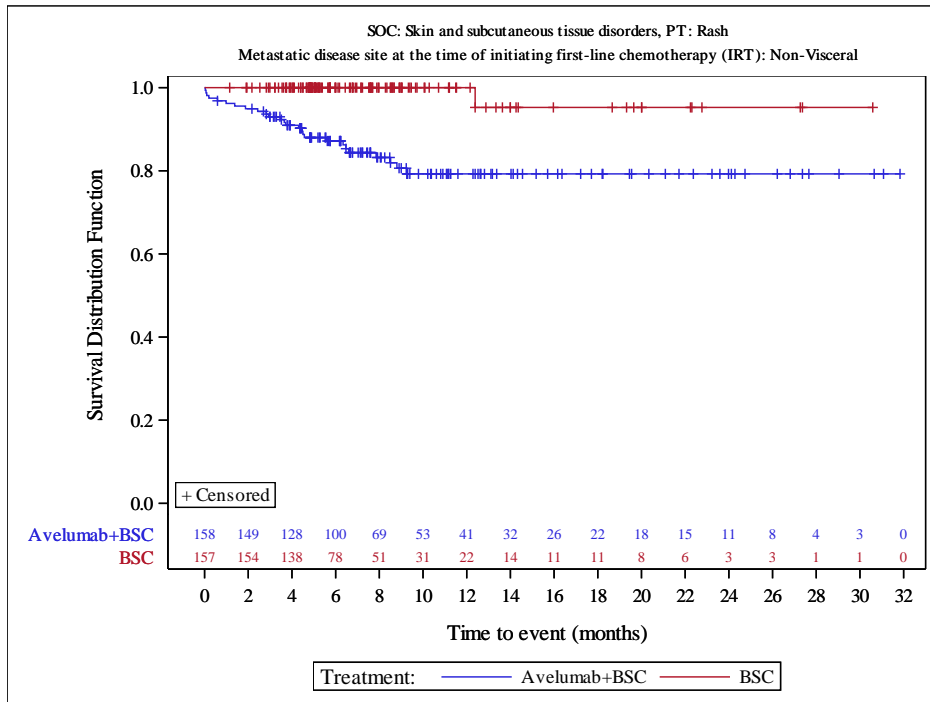


Abbildung 172 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie: nicht-viszeral

BSC: Best Supportive Care; IRT: Interactive Response Technology; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

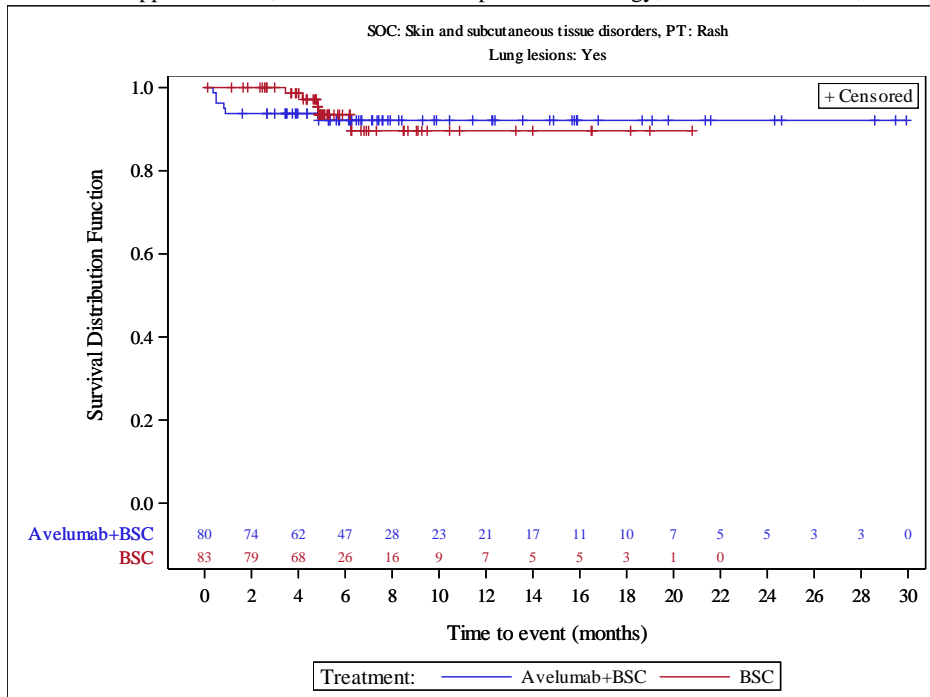


Abbildung 173 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: ja

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

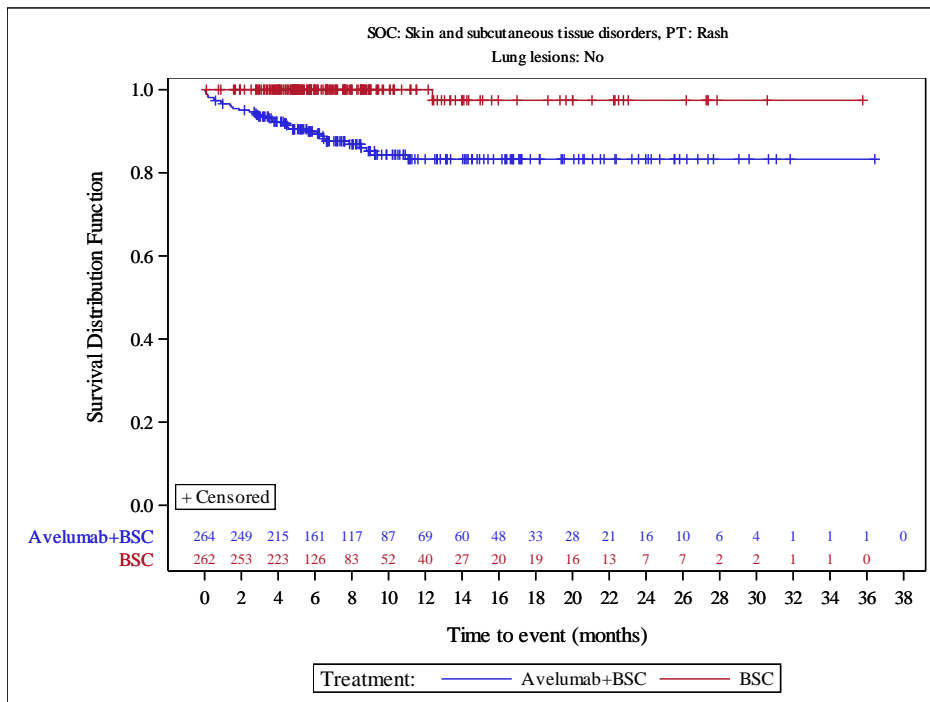


Abbildung 174 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit dem PT Ausschlag (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Lungenläsionen zu Baseline: nein

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

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

Tabelle 4-88 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0024)					
<65 Jahre	21/129 (16,3)	NE [NE; NE]	12/106 (11,3)	NE [NE; NE]	1,41 [0,69; 2,87]; 0,3399
≥ 65 Jahre	16/215 (7,4)	NE [NE; NE]	45/239 (18,8)	NE [NE; NE]	0,32 [0,18; 0,57]; <0,0001
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0017)					
Männlich	21/260 (8,1)	NE [NE; NE]	50/271 (18,5)	NE [NE; NE]	0,36 [0,22; 0,60]; <0,0001
Weiblich	16/84 (19,0)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5)	NE [NE; NE]	1,96 [0,81; 4,77]; 0,1305
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.					

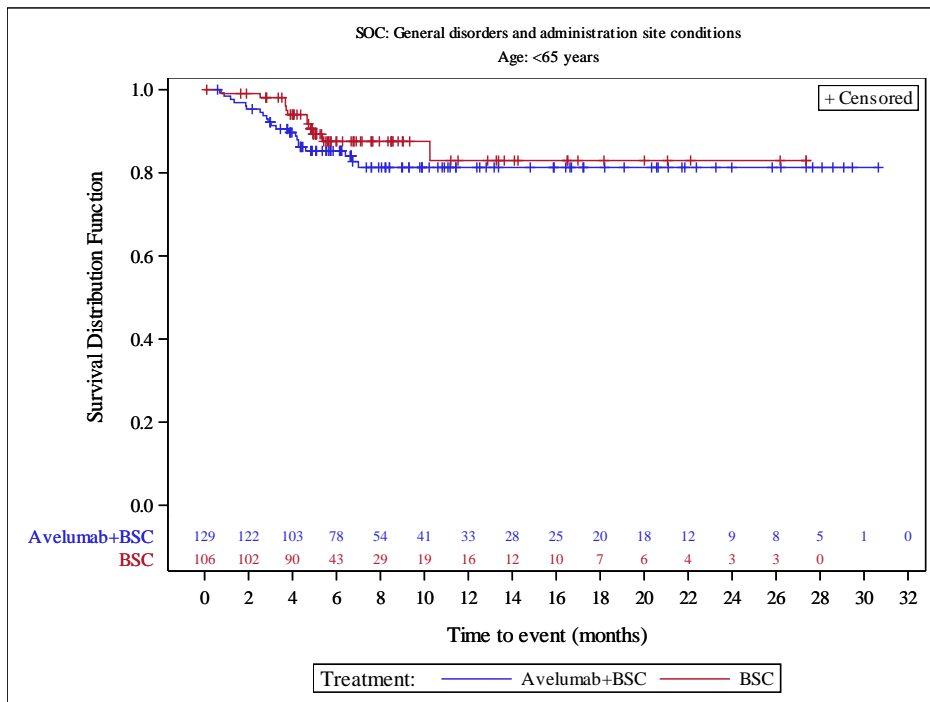


Abbildung 175 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

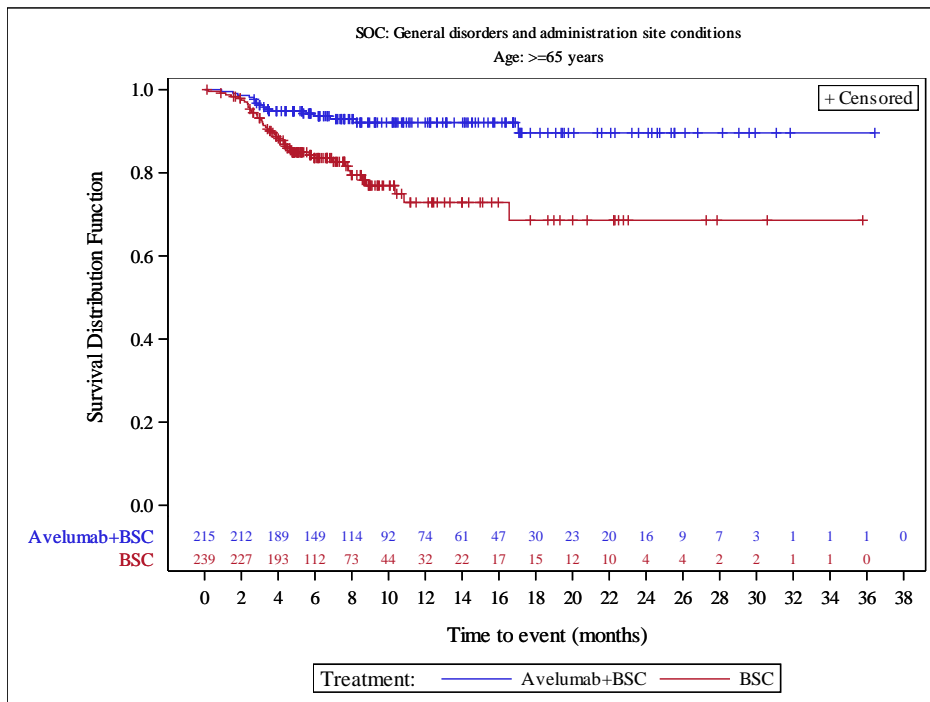


Abbildung 176 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

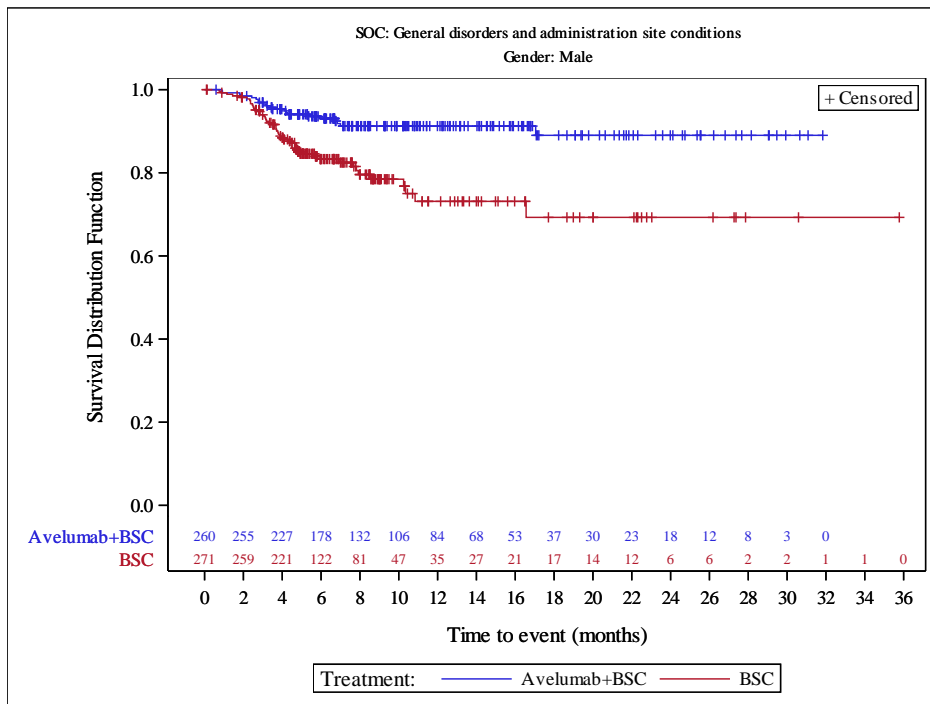


Abbildung 177 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

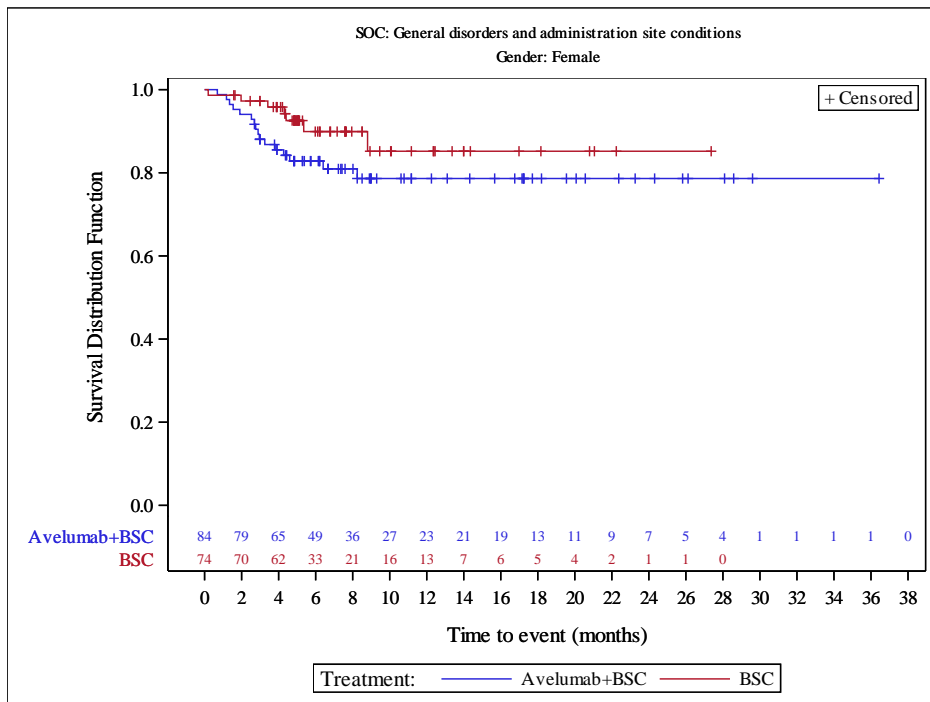


Abbildung 178 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

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

Tabelle 4-89 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0255)					
<65 Jahre	18/129 (14,0)	NE [NE; NE]	14/106 (13,2)	NE [NE; NE]	1,00 [0,50; 2,02]; 0,9949
≥ 65 Jahre	15/215 (7,0)	NE [NE; NE]	41/239 (17,2)	NE [NE; NE]	0,33 [0,18; 0,60]; 0,0001
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0369)					
Männlich	22/260 (8,5)	NE [NE; NE]	48/271 (17,7)	NE [NE; NE]	0,40 [0,24; 0,66]; 0,0002
Weiblich	11/84 (13,1)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5)	NE [NE; NE]	1,32 [0,51; 3,42]; 0,5637
PT Progression einer Erkrankung^a (aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)					
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0405)					
<65 Jahre	13/129 (10,1)	NE [NE; NE]	11/106 (10,4)	NE [NE; NE]	0,90 [0,40; 2,01]; 0,7968
≥ 65 Jahre	11/215 (5,1)	NE [NE; NE]	35/239 (14,6)	NE [NE; NE]	0,29 [0,15; 0,57]; 0,0001

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

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,0388)					
Männlich	16/260 (6,2)	NE [NE; NE]	41/271 (15,1)	NE [NE; NE]	0,34 [0,19; 0,60]; 0,0001
Weiblich	8/84 (9,5)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8)	NE [NE; NE]	1,31 [0,43; 4,04]; 0,6312
PD-L1-Status zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0439)					
Negativ	17/137 (12,4)	NE [NE; NE]	16/131 (12,2)	NE [19,6; NE]	0,87 [0,43; 1,72]; 0,6798
Positiv	7/187 (3,7)	NE [NE; NE]	25/167 (15,0)	NE [NE; NE]	0,22 [0,10; 0,52]; 0,0001
Unbekannt	0/20 (0)	NE [NE; NE]	5/47 (10,6)	NE [NE; NE]	NB
Leberläsionen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,0403)					
Ja	8/43 (18,6)	NE [NE; NE]	6/42 (14,3)	NE [10,3; NE]	1,18 [0,41; 3,40]; 0,7651
Nein	16/301 (5,3)	NE [NE; NE]	40/303 (13,2)	NE [NE; NE]	0,34 [0,19; 0,62]; 0,0002
a: Alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse waren von Grad 5 und werden daher nur im Rahmen der Analyse der schwerwiegenden UE betrachtet. BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

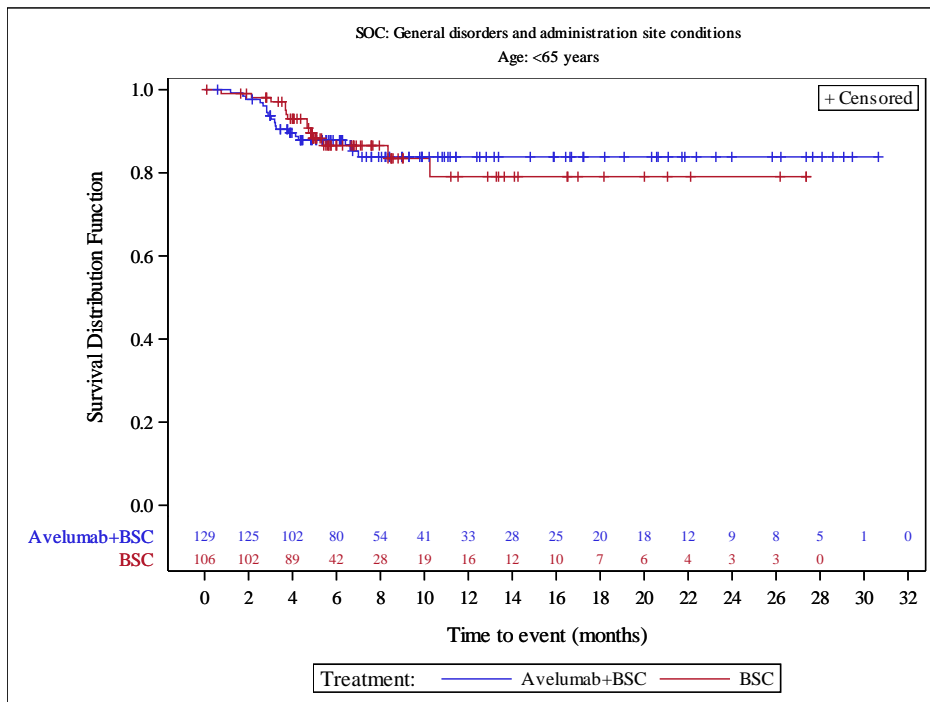


Abbildung 179 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

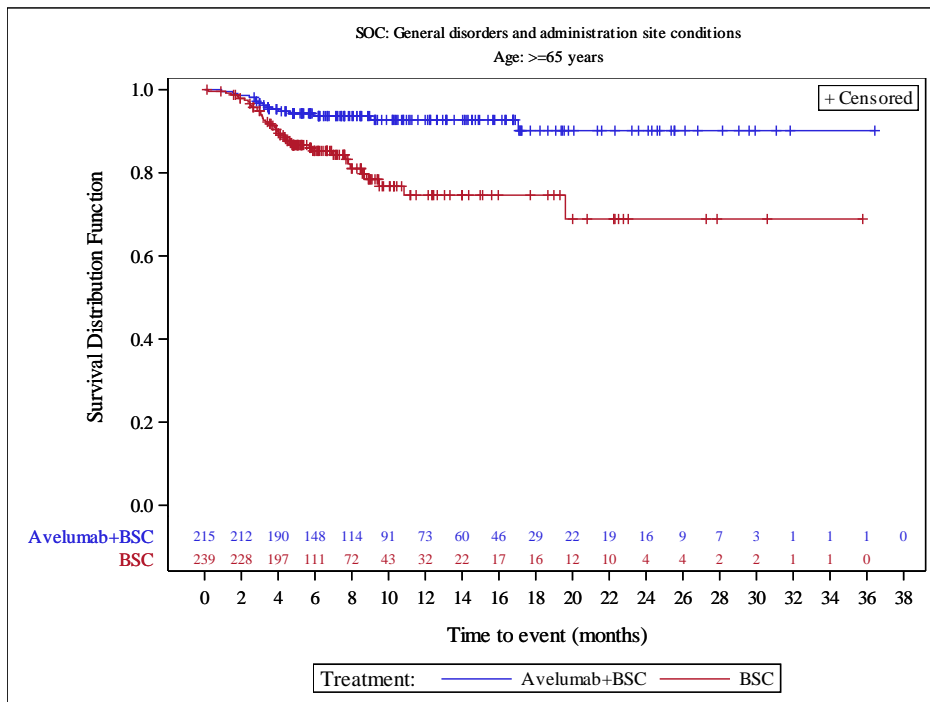


Abbildung 180 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

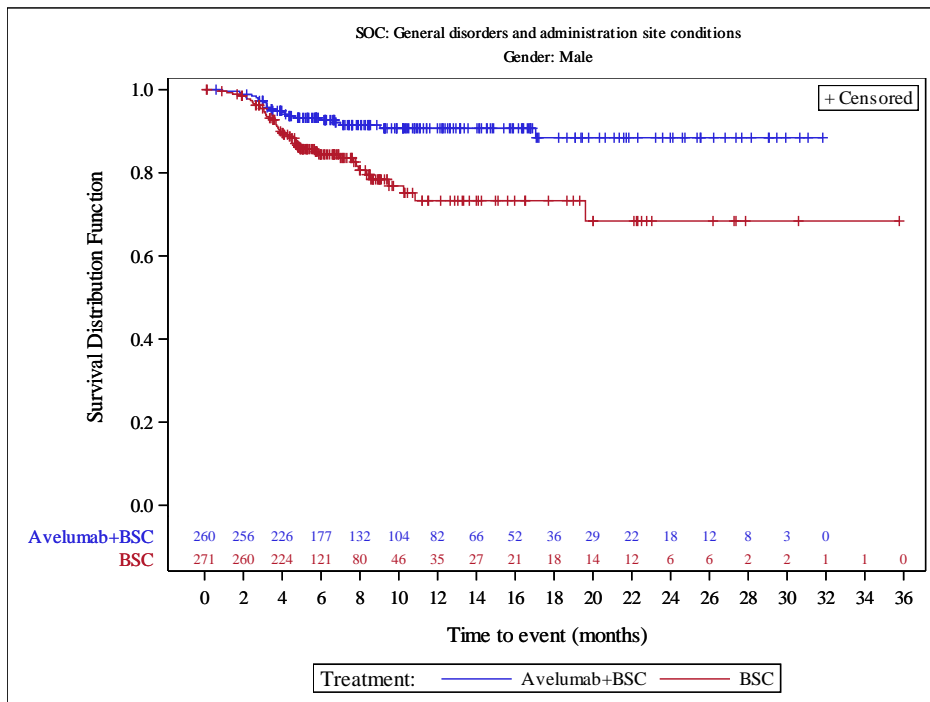


Abbildung 181 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

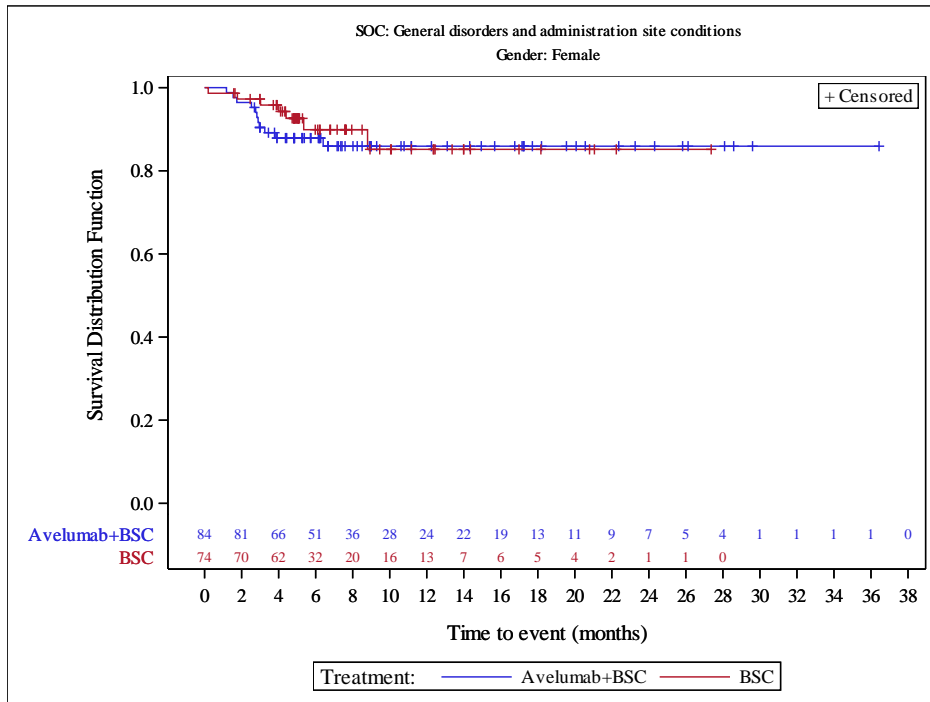


Abbildung 182 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich

BSC: Best Supportive Care; SOC: System Organ Class.

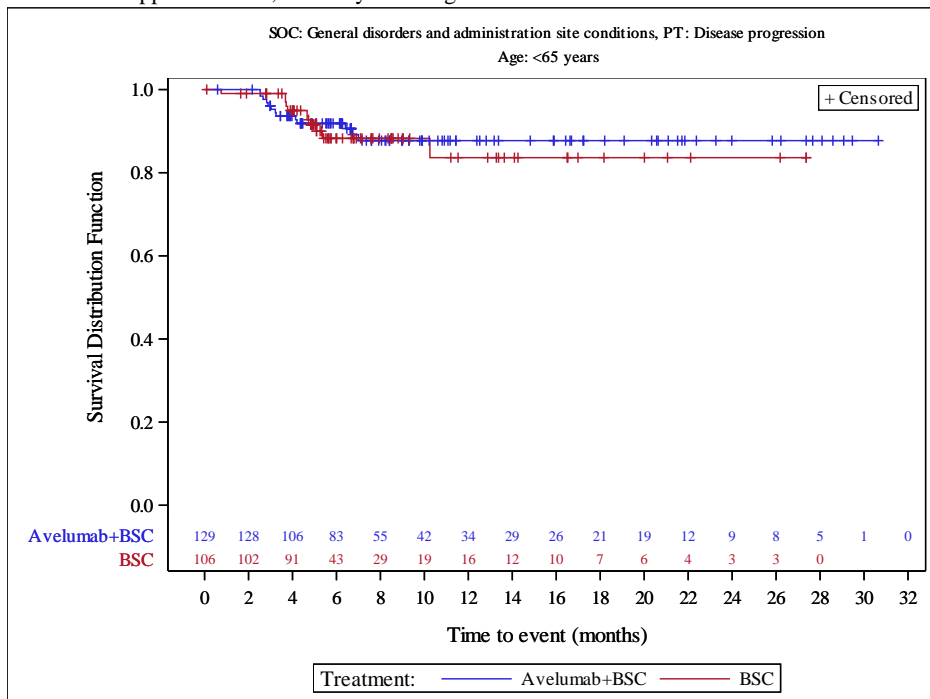


Abbildung 183 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: <65 Jahre

BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

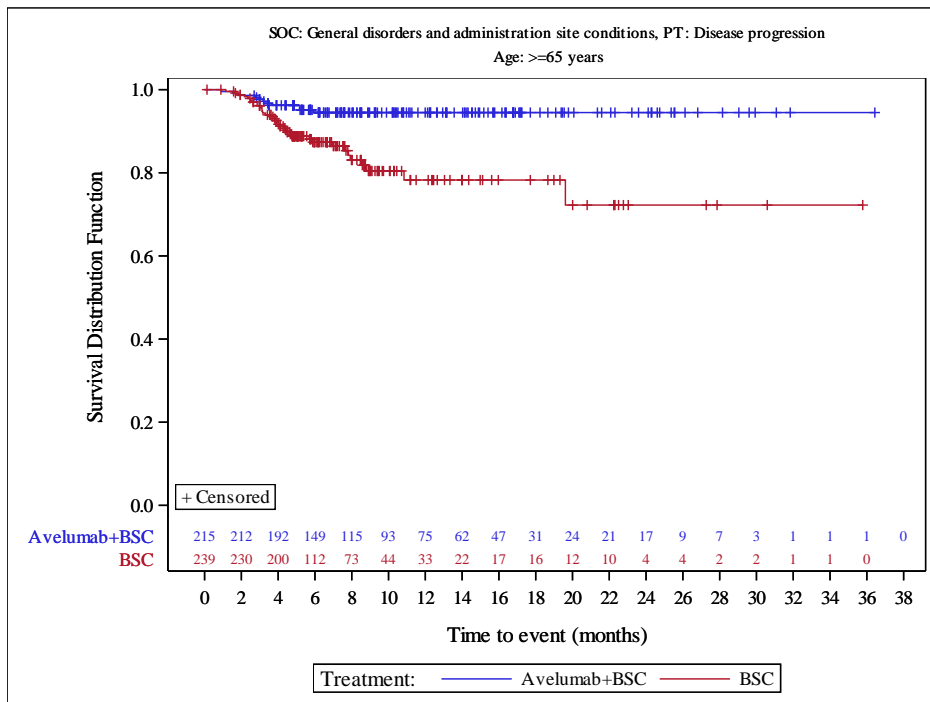


Abbildung 184 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Alter: ≥65 Jahre
BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

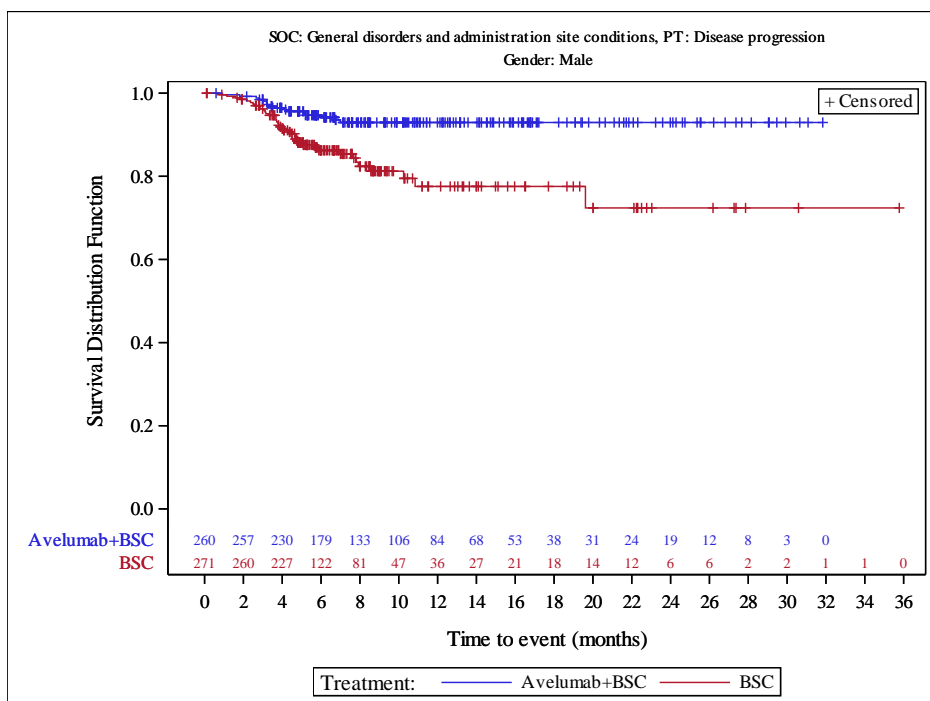


Abbildung 185 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: männlich
BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

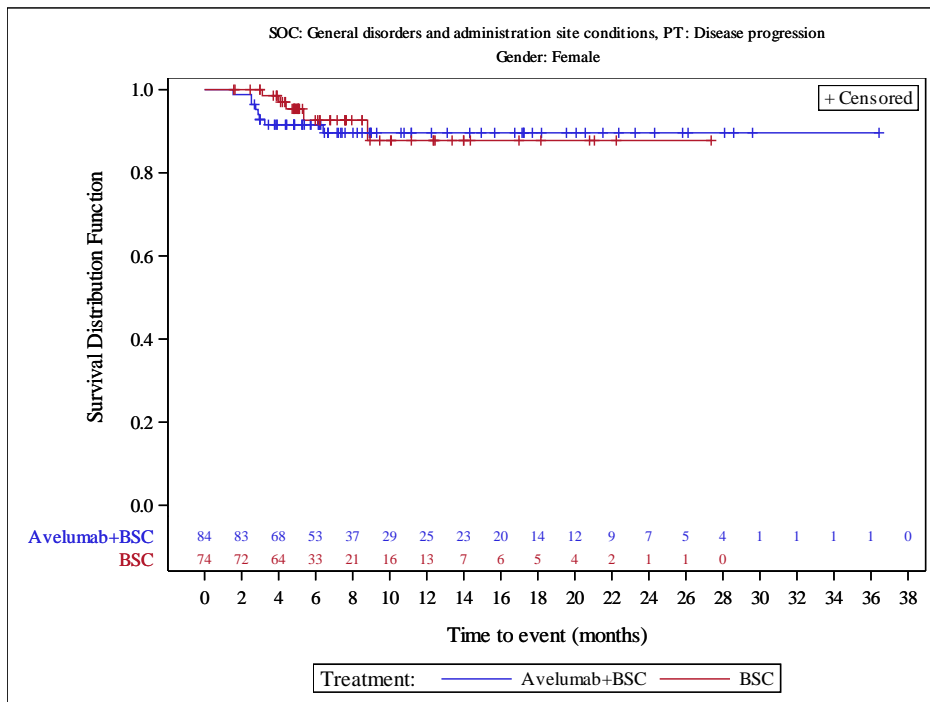


Abbildung 186 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Geschlecht: weiblich
BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

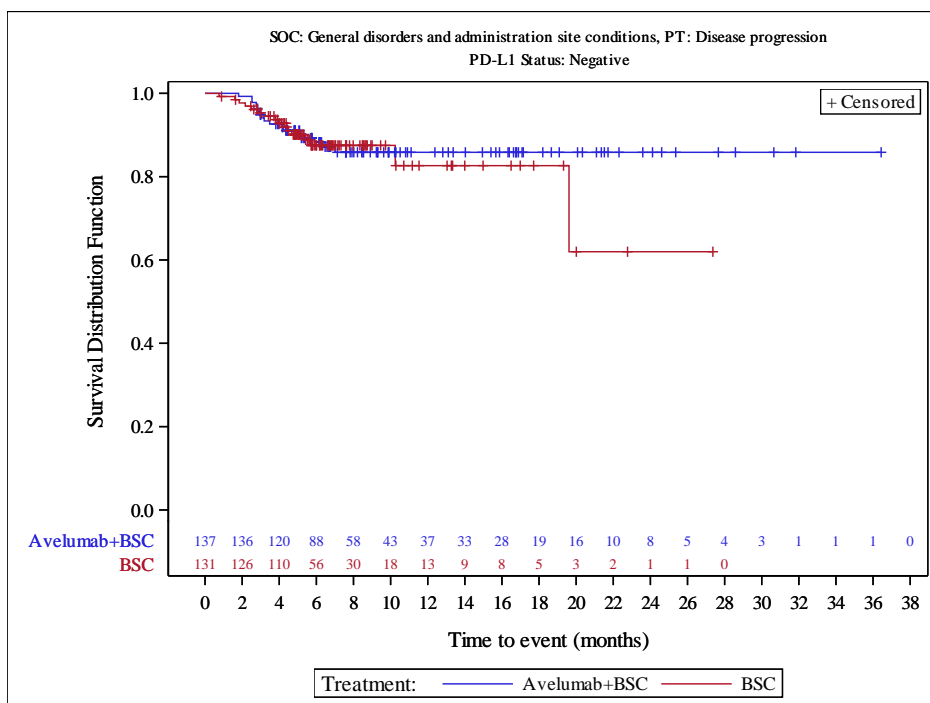


Abbildung 187 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe PD-L1-Status zu Baseline: negativ
BSC: Best Supportive Care; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

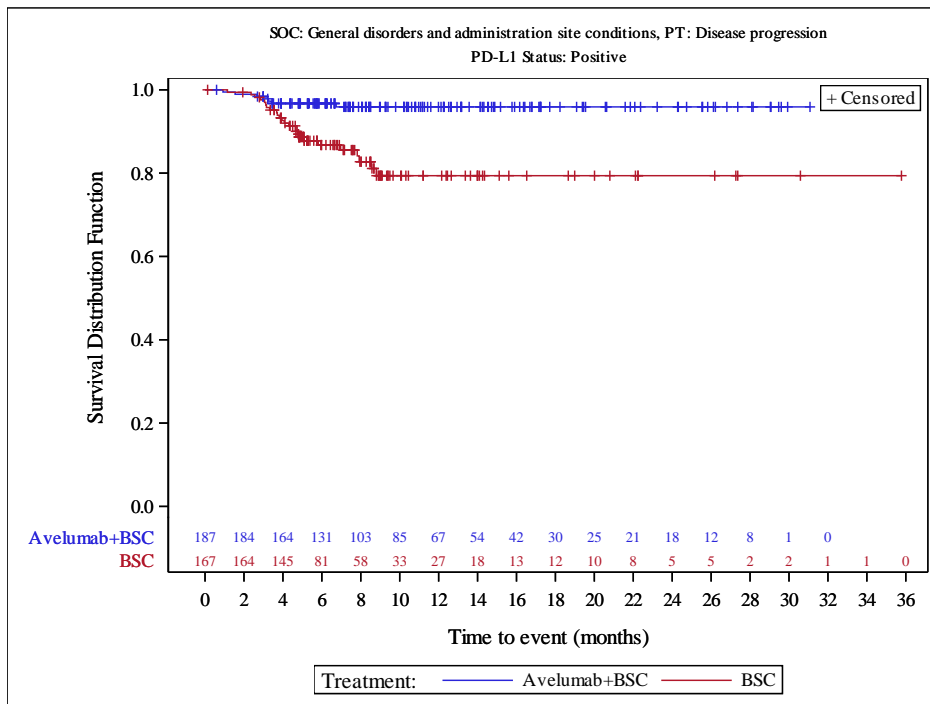


Abbildung 188 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe PD-L1-Status zu Baseline: positiv
BSC: Best Supportive Care; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

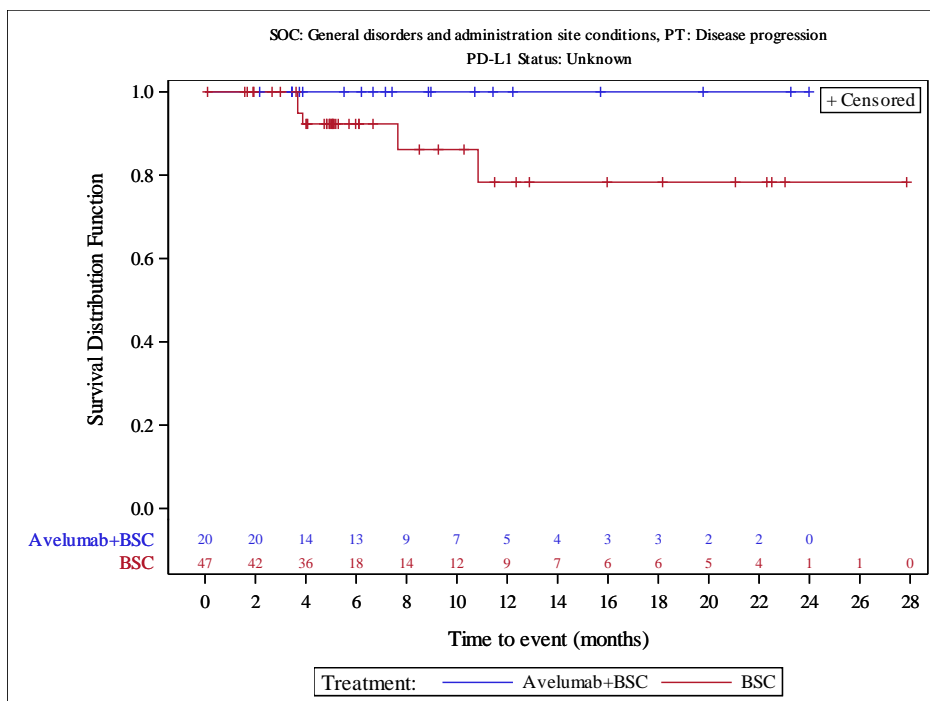


Abbildung 189 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe PD-L1-Status zu Baseline: unbekannt
BSC: Best Supportive Care; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

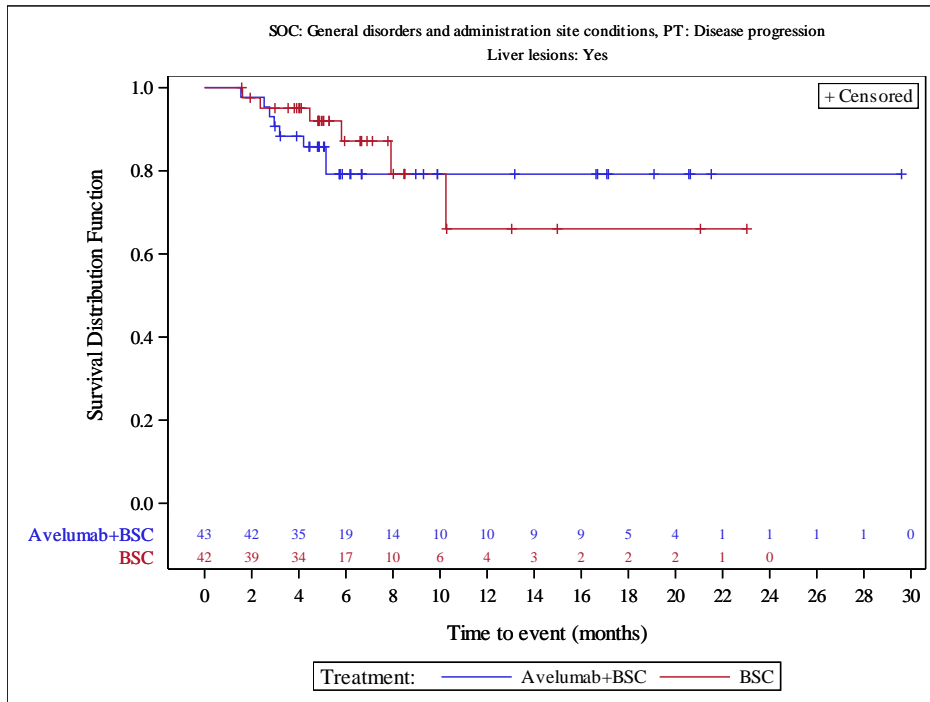


Abbildung 190 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: ja
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

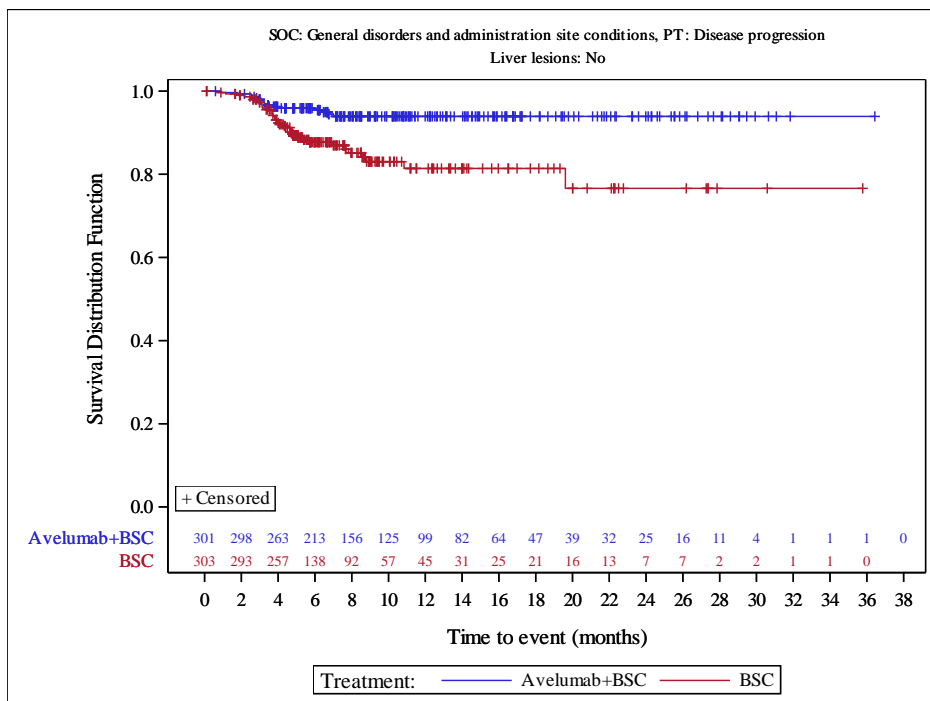


Abbildung 191 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit dem PT Progression einer Erkrankung (Studie JAVELIN Bladder 100, Safety Analysis Set) – Subgruppe Leberläsionen zu Baseline: nein
 BSC: Best Supportive Care; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

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

Anhang 4-I: Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates

I.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-90 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied ^a
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
OS	156/350 (44,6)	22,1 [19,0; 26,1]	190/350 (54,3)	14,6 [12,8; 17,8]	0,70 [0,56; 0,86]; 0,0008
a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System. BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.					

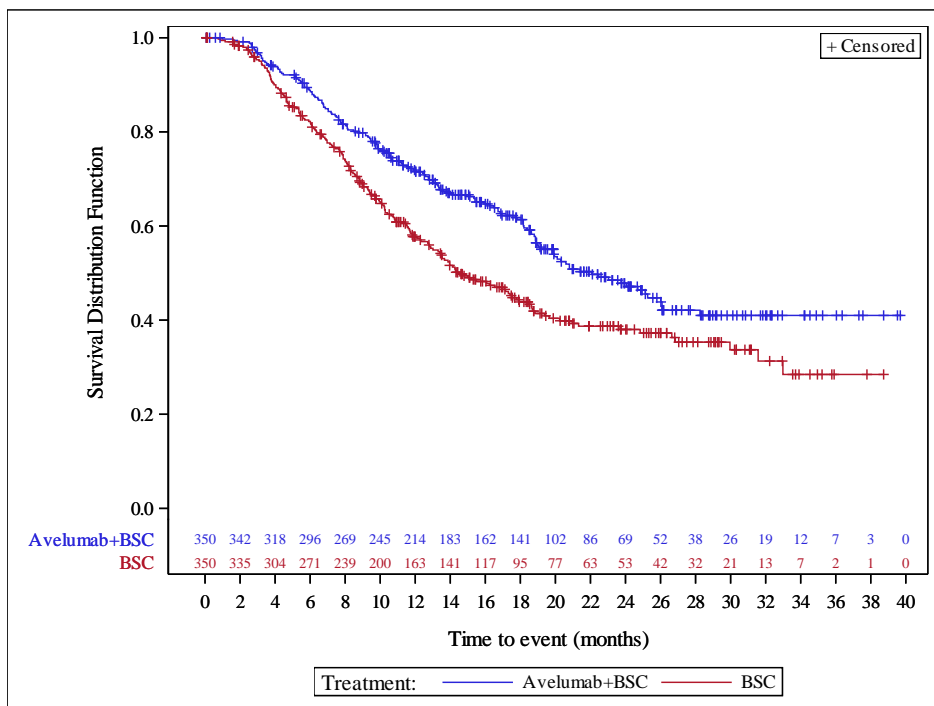


Abbildung 192 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Full Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

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

I.2 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-91 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der Gesamtraten)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtraten					
Jegliche UE	338/344 (98,3)	0,5 [0,4; 0,5]	275/345 (79,7)	1,3 [1,0; 1,7]	2,32 [1,96; 2,74]; <0,0001
Schwere UE	191/344 (55,5)	8,2 [6,1; 12,2]	131/345 (38,0)	13,4 [9,1; NE]	1,47 [1,17; 1,84]; 0,0007
Schwerwiegende UE	126/344 (36,6)	28,3 [16,8; NE]	118/345 (34,2)	15,2 [11,1; NE]	0,93 [0,72; 1,19]; 0,5489
Zum Therapieabbruch führende UE ^a	49/344 (14,2)	NE [NE; NE]	0/345 (0,0)	NE [NE; NE]	NB RR: 99,29 [6,15; 1603,26]
a: Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass im Kontrollarm, aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC, keine Therapieabbrüche möglich sind. BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

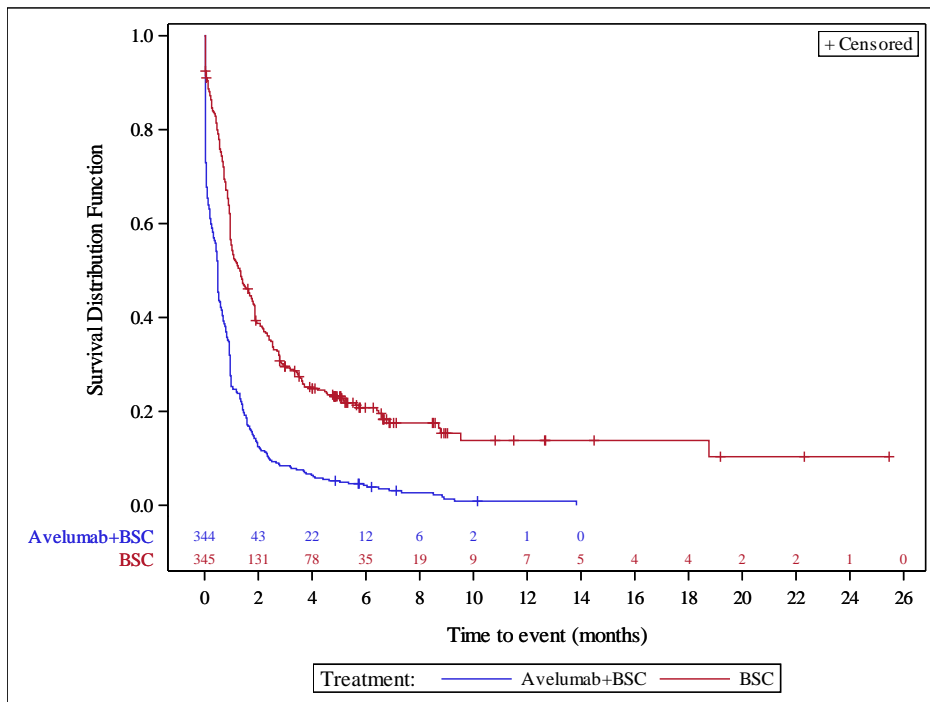


Abbildung 193 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

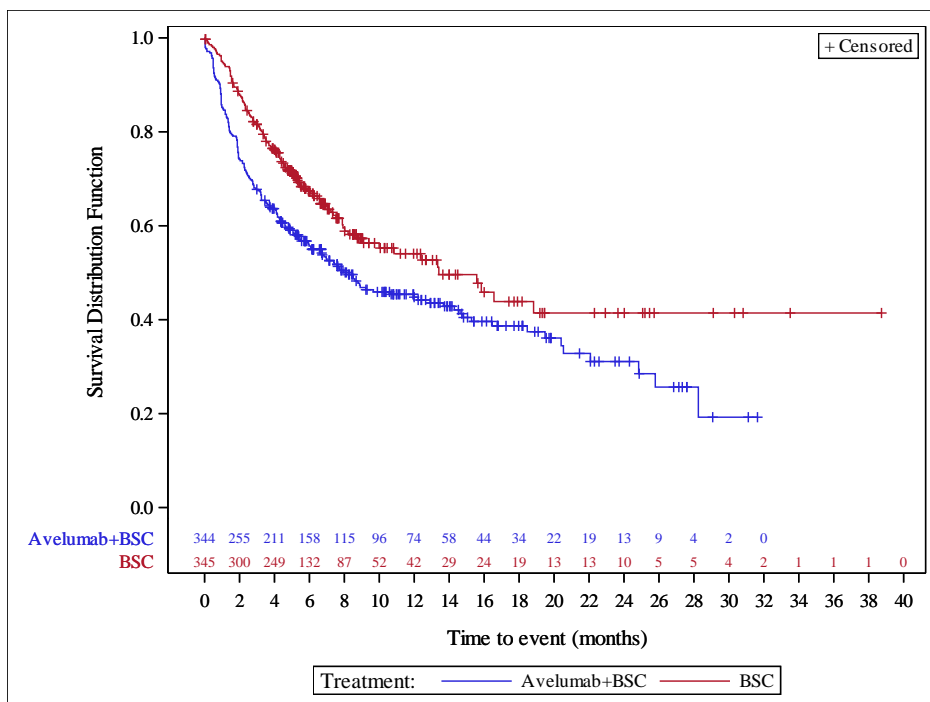


Abbildung 194 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)
 BSC: Best Supportive Care.

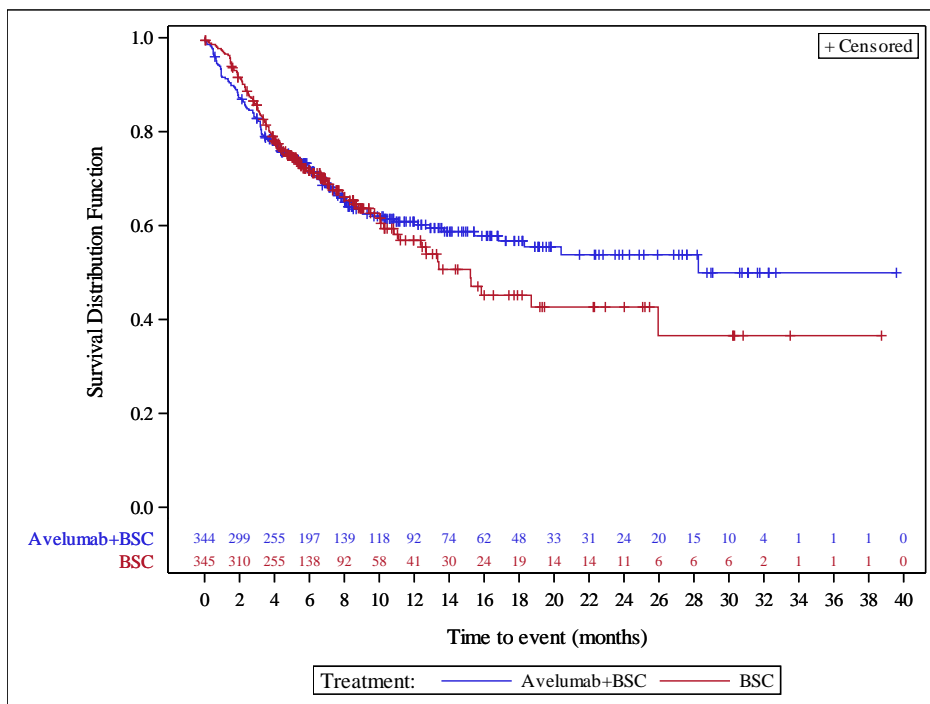


Abbildung 195 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

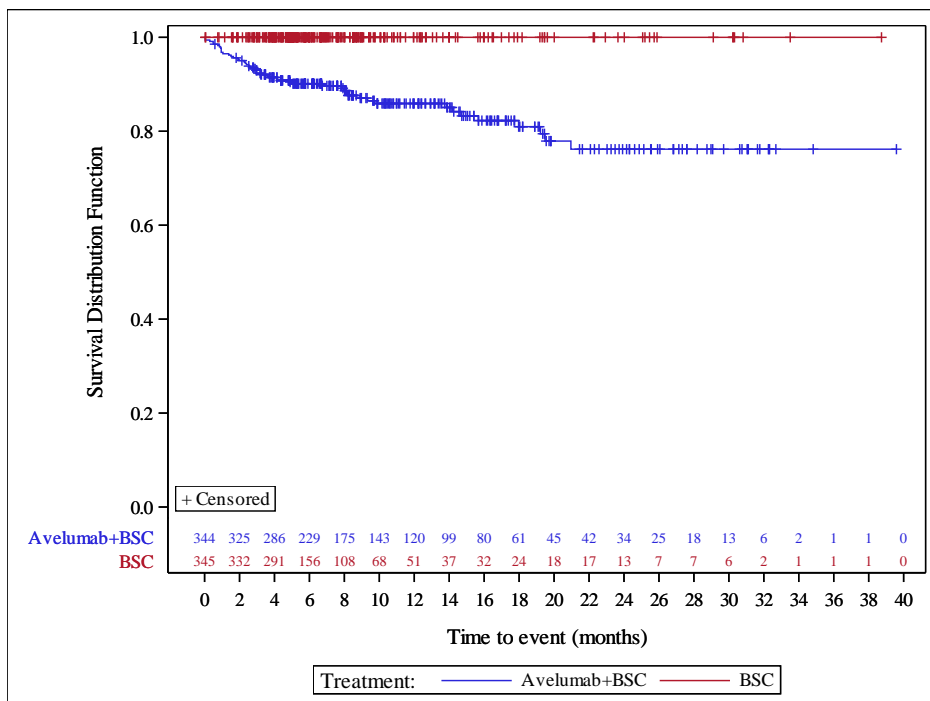


Abbildung 196 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

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

Tabelle 4-92 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Jegliche immunvermittelte UE	102/344 (29,7)	NE [26,7; NE]	6/345 (1,7)	NE [NE; NE]	17,55 [7,70; 40,01]; <0,0001
Schwere immunvermittelte UE	23/344 (6,7)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	20,78 [2,80; 154,20]; <0,0001
Schwerwiegende immunvermittelte UE	16/344 (4,7)	NE [NE; NE]	1/345 (0,3)	NE [NE; NE]	13,45 [1,78; 101,84]; 0,0011
Infusionsbedingte Reaktionen^a					
Jegliche infusionsbedingte Reaktionen	75/344 (21,8)	NE [NE; NE]	0/345 (0,0)	NE [NE; NE]	NB RR: 151,44 [9,42; 2433,64]
Schwere infusionsbedingte Reaktionen	3/344 (0,9)	NE [NE; NE]	0/345 (0,0)	NE [NE; NE]	NB RR: 7,02 [0,36; 135,40]
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen	5/344 (1,5)	NE [NE; NE]	0/345 (0,0)	NE [NE; NE]	NB RR: 11,03 [0,61; 198,74]
a: Da im Rahmen einer Behandlung mit BSC in der Regel keine Infusionen verabreicht werden, sind im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen zu erwarten. BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

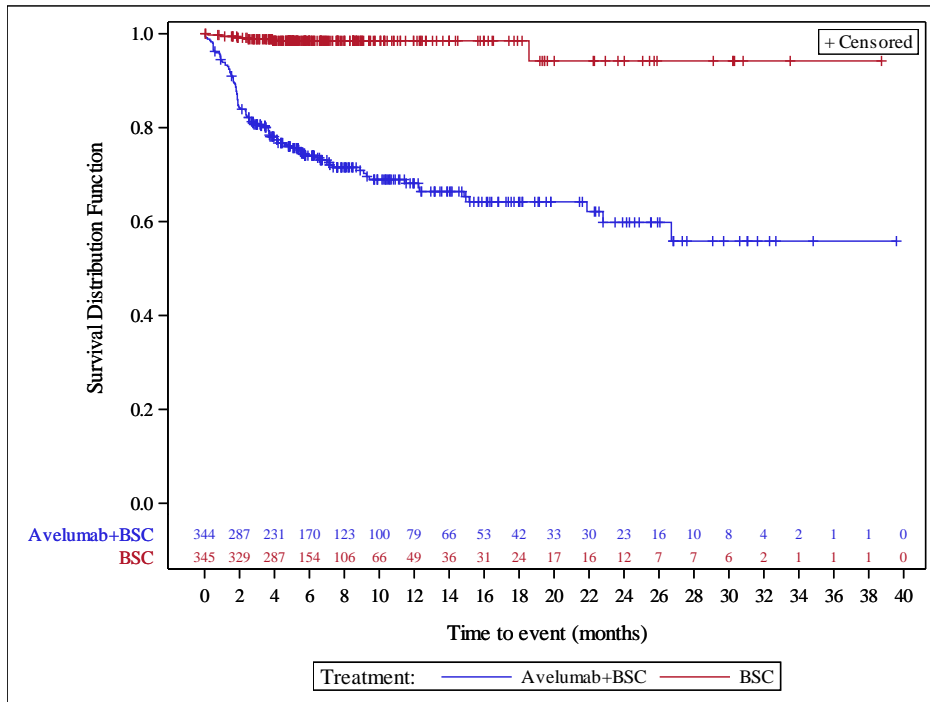


Abbildung 197 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

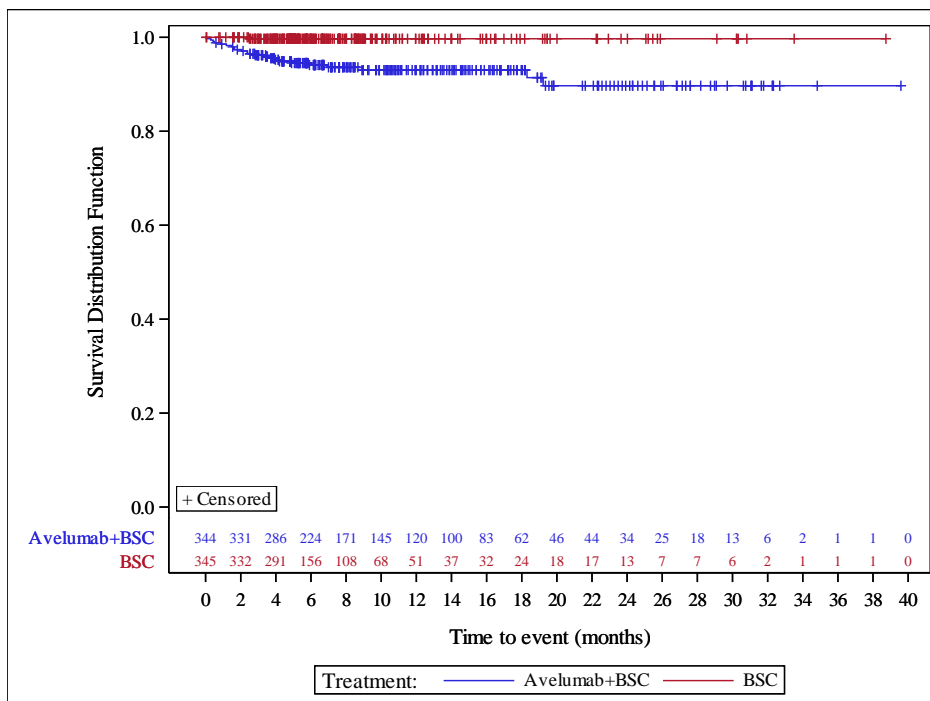


Abbildung 198 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

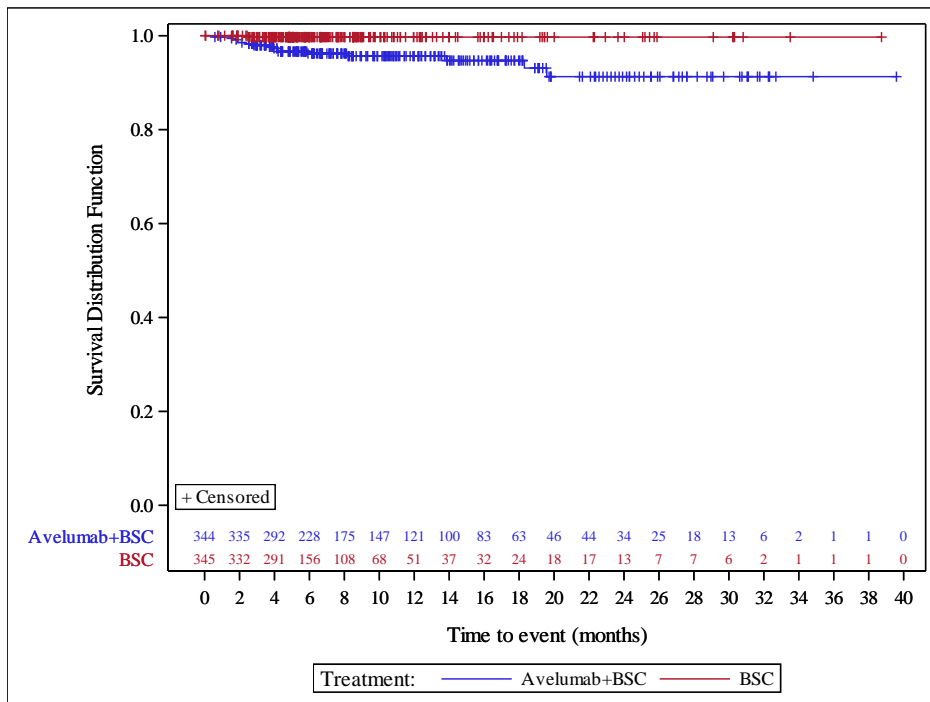


Abbildung 199 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

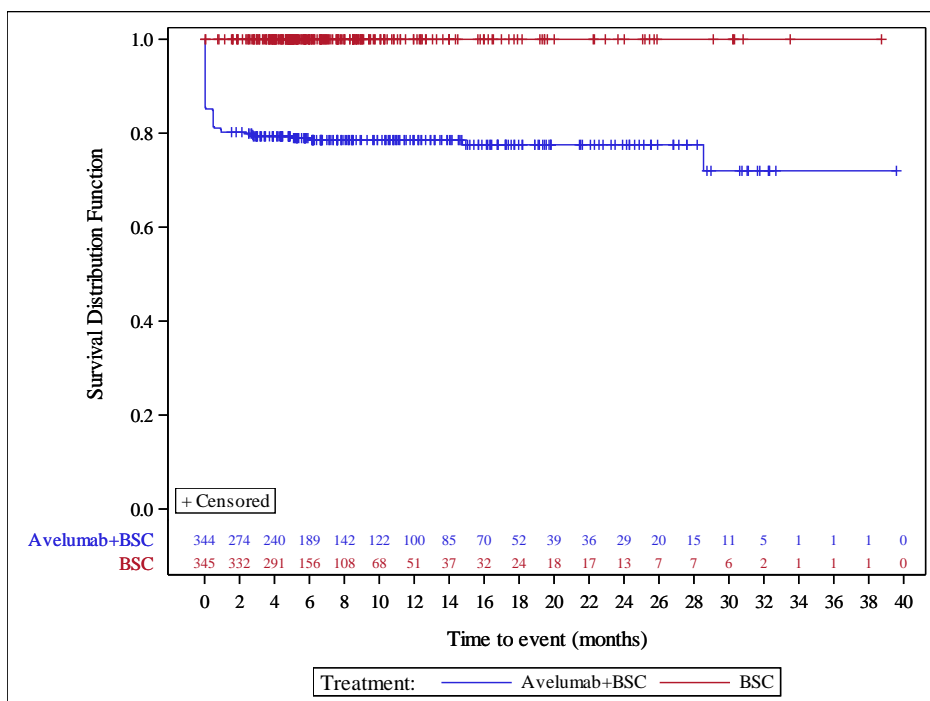


Abbildung 200 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

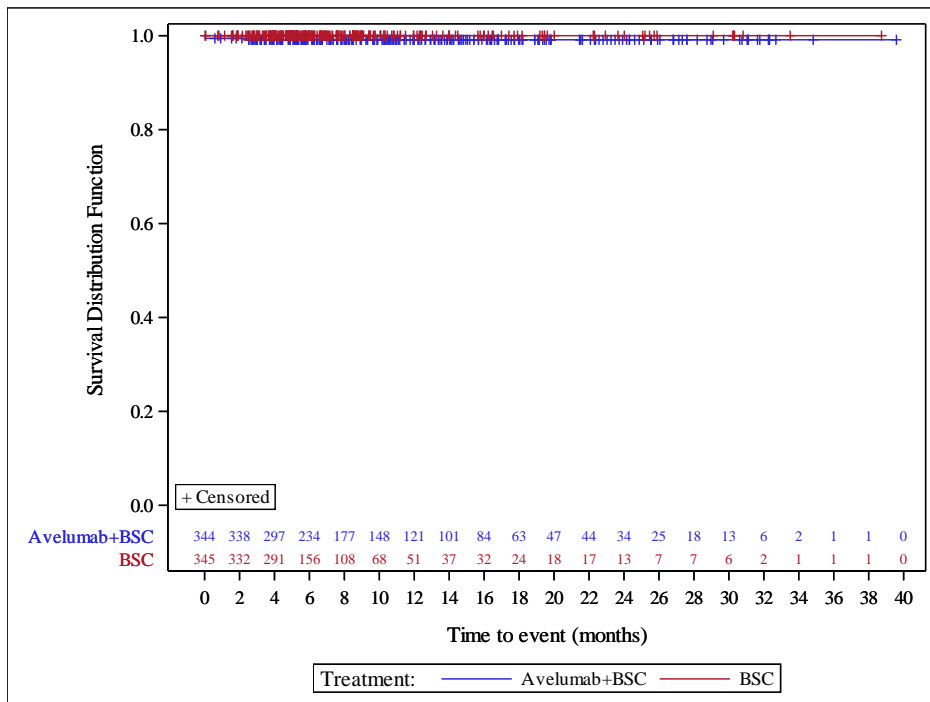


Abbildung 201 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schweren infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

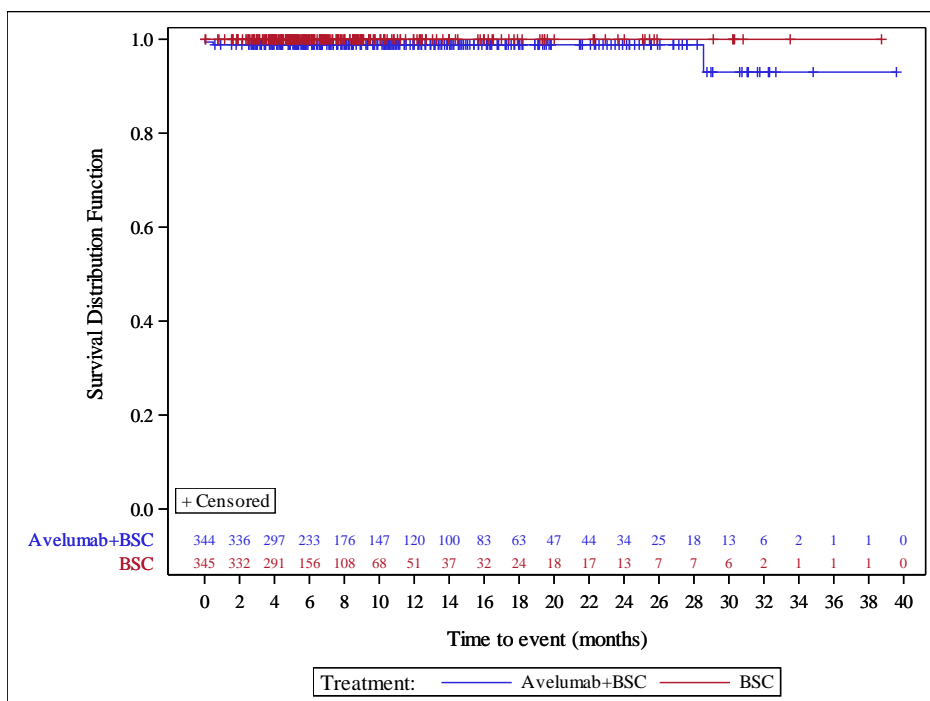


Abbildung 202 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktion (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

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

Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse des 90 Tage Safety-Updates für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Analyse der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse)

JAVELIN Bladder 100 (Safety Analysis Set)	Avelumab		BSC		Behandlungsunterschied
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse^a					
Jegliche krankheitsbezogene UE	41/344 (11,9)	NE [NE; NE]	62/345 (18,0)	NE [26,0; NE]	0,55 [0,37; 0,82]; 0,0030
<p>a: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebschmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse von Grad 5 waren.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>					

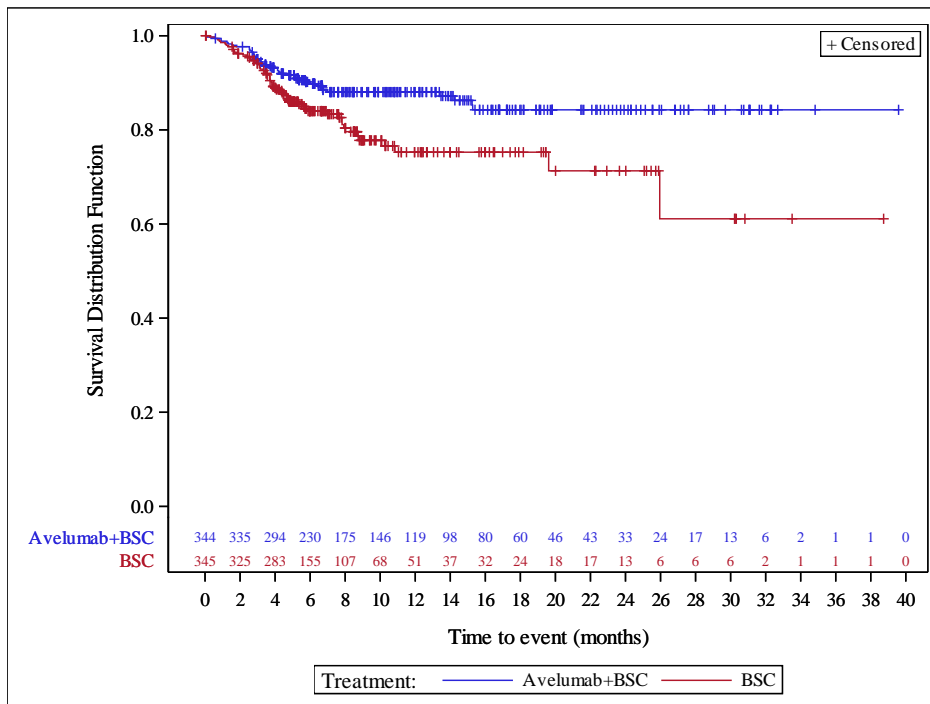


Abbildung 203 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (Studie JAVELIN Bladder 100, 90 Tage Safety-Update, Safety Analysis Set)

BSC: Best Supportive Care.

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

Anhang 4-J: Weitere Subgruppenanalysen

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=350)		BSC (N=350)		Unstratified Analysis		p-Value for Interaction
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							0.9939
CR or PR	104/253 (41.1)	23.8 (19.0, NE)	127/252 (50.4)	15.0 (13.0, 18.7)	0.69 (0.53, 0.89)	0.0046	
SD	41/ 97 (42.3)	19.9 (18.2, NE)	52/ 98 (53.1)	14.0 (10.7, 19.4)	0.70 (0.46, 1.05)	0.0847	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							0.0709
Visceral	93/191 (48.7)	18.9 (16.5, 21.4)	101/191 (52.9)	14.0 (11.7, 17.4)	0.82 (0.62, 1.09)	0.1752	
Non-Visceral	52/159 (32.7)	28.3 (23.8, NE)	78/159 (49.1)	15.2 (13.4, 20.2)	0.54 (0.38, 0.76)	0.0004	
Age							0.2890
<65 years	61/129 (47.3)	19.0 (15.4, 28.3)	53/107 (49.5)	14.0 (11.8, 23.7)	0.79 (0.55, 1.15)	0.2141	
>=65 years	84/221 (38.0)	24.7 (19.9, NE)	126/243 (51.9)	15.0 (12.7, 18.7)	0.63 (0.47, 0.83)	0.0008	
Gender							0.2300
Male	105/266 (39.5)	22.5 (19.9, 26.1)	145/275 (52.7)	14.3 (12.3, 17.8)	0.64 (0.50, 0.83)	0.0005	
Female	40/ 84 (47.6)	18.9 (12.8, NE)	34/ 75 (45.3)	15.5 (11.9, 30.0)	0.89 (0.56, 1.41)	0.6134	
Race							0.7339
White	106/232 (45.7)	20.1 (18.2, 26.1)	133/238 (55.9)	13.5 (10.8, 16.5)	0.67 (0.52, 0.87)	0.0021	
Asian	26/ 75 (34.7)	25.3 (18.6, NE)	36/ 81 (44.4)	17.8 (12.8, NE)	0.70 (0.42, 1.16)	0.1594	
Other	13/ 43 (30.2)	22.5 (15.3, NE)	10/ 31 (32.3)	NE (11.6, NE)	0.91 (0.40, 2.07)	0.8169	
ECOG Performance Status							0.5509
0	77/213 (36.2)	26.0 (20.1, NE)	101/211 (47.9)	17.8 (14.3, 23.7)	0.64 (0.48, 0.86)	0.0032	
>=1	68/137 (49.6)	18.2 (13.3, 21.4)	78/139 (56.1)	11.6 (9.6, 14.1)	0.74 (0.54, 1.03)	0.0755	
PD-L1 Status							0.2164
Positive	61/189 (32.3)	NE (20.3, NE)	82/169 (48.5)	17.1 (13.5, 23.7)	0.56 (0.40, 0.78)	0.0006	
Negative	76/139 (54.7)	18.8 (13.3, 22.5)	72/131 (55.0)	13.7 (10.8, 17.8)	0.86 (0.62, 1.18)	0.3431	
Unknown	8/ 22 (36.4)	20.1 (10.6, NE)	25/ 50 (50.0)	12.8 (9.6, NE)	0.69 (0.31, 1.53)	0.3565	
Geographic Region							0.4847
North America	5/ 12 (41.7)	18.9 (9.5, NE)	8/ 22 (36.4)	21.3 (14.3, NE)	0.86 (0.28, 2.65)	0.7923	
Europe	93/214 (43.5)	19.9 (18.2, 23.8)	114/203 (56.2)	13.3 (10.8, 15.0)	0.64 (0.49, 0.85)	0.0015	
Asia	25/ 73 (34.2)	25.3 (18.6, NE)	32/ 74 (43.2)	18.7 (12.8, NE)	0.71 (0.42, 1.21)	0.2063	
Australasia	16/ 34 (47.1)	16.9 (8.1, NE)	16/ 37 (43.2)	30.0 (8.8, NE)	0.96 (0.48, 1.92)	0.9082	
Rest of the World	6/ 17 (35.3)	26.1 (8.5, 26.1)	9/ 14 (64.3)	10.1 (3.7, NE)	0.38 (0.13, 1.14)	0.0723	
Liver lesions							0.2481
Yes	27/ 43 (62.8)	13.4 (6.5, 19.9)	28/ 44 (63.6)	11.5 (8.3, 17.8)	0.92 (0.54, 1.56)	0.7444	
No	118/307 (38.4)	24.7 (19.9, NE)	151/306 (49.3)	15.0 (13.5, 18.7)	0.65 (0.51, 0.83)	0.0005	
Lung lesions							0.2077
Yes	44/ 83 (53.0)	18.2 (13.3, 21.4)	44/ 83 (53.0)	12.7 (10.8, 21.0)	0.86 (0.56, 1.30)	0.4700	
No	101/267 (37.8)	24.7 (19.9, NE)	135/267 (50.6)	15.0 (13.4, 18.7)	0.63 (0.49, 0.82)	0.0005	
First-line chemotherapy regimen							0.9687
Gemcitabine+Cisplatin	71/183 (38.8)	25.3 (18.6, NE)	98/206 (47.6)	16.5 (13.4, 26.8)	0.69 (0.51, 0.94)	0.0175	
Gemcitabine+Carboplatin	68/147 (46.3)	19.9 (16.0, 24.0)	73/122 (59.8)	12.9 (9.4, 16.2)	0.66 (0.47, 0.91)	0.0119	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	6/ 20 (30.0)	NE (13.0, NE)	7/ 20 (35.0)	NE (11.7, NE)	0.75 (0.25, 2.25)	0.6095	
Creatinine Clearance							0.9717
<60mL/min	71/168 (42.3)	20.8 (18.8, NE)	81/148 (54.7)	13.5 (11.6, 18.6)	0.68 (0.50, 0.94)	0.0185	
>=60mL/min	74/181 (40.9)	22.5 (18.2, NE)	97/196 (49.5)	14.6 (13.3, 18.7)	0.68 (0.50, 0.92)	0.0118	

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Summary of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=350)		BSC (N=350)		Unstratified Analysis		p-Value for Interaction
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							0.9521
CR or PR	167/253 (66.0)	3.7 (3.5, 5.5)	189/252 (75.0)	1.9 (1.9, 2.5)	0.63 (0.51, 0.78)	<.0001	
SD	58/ 97 (59.8)	3.7 (2.0, 7.4)	71/ 98 (72.4)	2.1 (1.9, 3.6)	0.61 (0.42, 0.87)	0.0059	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							0.0701
Visceral	138/191 (72.3)	3.0 (2.0, 3.7)	146/191 (76.4)	1.9 (1.9, 2.0)	0.73 (0.58, 0.93)	0.0100	
Non-Visceral	87/159 (54.7)	6.8 (4.6, 7.6)	114/159 (71.7)	2.8 (1.9, 3.7)	0.50 (0.38, 0.67)	<.0001	
Age							0.0038
<65 years	94/129 (72.9)	2.1 (1.9, 3.7)	74/107 (69.2)	1.9 (1.9, 3.6)	0.92 (0.67, 1.26)	0.5909	
>=65 years	131/221 (59.3)	5.6 (3.7, 7.4)	186/243 (76.5)	2.0 (1.9, 2.9)	0.50 (0.39, 0.62)	<.0001	
Gender							0.6344
Male	168/266 (63.2)	3.8 (3.6, 5.7)	204/275 (74.2)	2.0 (1.9, 2.9)	0.60 (0.49, 0.74)	<.0001	
Female	57/ 84 (67.9)	3.0 (1.9, 5.7)	56/ 75 (74.7)	1.9 (1.9, 3.4)	0.69 (0.47, 1.01)	0.0578	
Race							0.7285
White	145/232 (62.5)	3.7 (3.1, 5.5)	173/238 (72.7)	2.0 (1.9, 2.9)	0.65 (0.52, 0.81)	0.0002	
Asian	55/ 75 (73.3)	5.6 (2.0, 7.5)	60/ 81 (74.1)	1.9 (1.9, 1.9)	0.55 (0.37, 0.80)	0.0017	
Other	25/ 43 (58.1)	3.7 (1.9, 12.0)	27/ 31 (87.1)	3.5 (2.0, 5.5)	0.64 (0.36, 1.11)	0.1105	
ECOG Performance Status							0.8925
0	136/213 (63.8)	4.6 (3.6, 5.7)	153/211 (72.5)	1.9 (1.9, 3.5)	0.61 (0.48, 0.78)	<.0001	
>=1	89/137 (65.0)	3.6 (2.1, 4.3)	107/139 (77.0)	2.0 (1.9, 3.0)	0.63 (0.48, 0.85)	0.0018	
PD-L1 Status							0.4938
Positive	109/189 (57.7)	5.7 (3.7, 7.4)	130/169 (76.9)	2.1 (1.9, 3.5)	0.55 (0.42, 0.72)	<.0001	
Negative	103/139 (74.1)	3.0 (2.0, 3.7)	99/131 (75.6)	1.9 (1.9, 2.1)	0.64 (0.48, 0.85)	0.0021	
Unknown	13/ 22 (59.1)	3.6 (1.9, 16.7)	31/ 50 (62.0)	2.1 (1.9, 6.8)	0.84 (0.43, 1.64)	0.6101	
Geographic Region							0.1190
North America	4/ 12 (33.3)	NE (2.1, NE)	17/ 22 (77.3)	3.7 (1.8, 4.0)	0.20 (0.06, 0.61)	0.0022	
Europe	136/214 (63.6)	3.7 (3.3, 5.4)	153/203 (75.4)	2.0 (1.9, 3.0)	0.66 (0.52, 0.84)	0.0007	
Asia	53/ 73 (72.6)	5.6 (2.0, 7.5)	53/ 74 (71.6)	1.9 (1.9, 1.9)	0.57 (0.39, 0.85)	0.0057	
Australasia	21/ 34 (61.8)	2.9 (1.9, 7.4)	26/ 37 (70.3)	3.3 (1.9, 5.5)	0.83 (0.46, 1.49)	0.5258	
Rest of the World	11/ 17 (64.7)	2.9 (1.8, 13.8)	11/ 14 (78.6)	1.8 (1.6, 3.4)	0.32 (0.13, 0.81)	0.0123	
Liver lesions							0.0933
Yes	38/ 43 (88.4)	1.9 (1.8, 2.9)	33/ 44 (75.0)	1.9 (1.8, 3.6)	0.96 (0.59, 1.55)	0.8632	
No	187/307 (60.9)	4.9 (3.7, 6.8)	227/306 (74.2)	2.0 (1.9, 2.8)	0.58 (0.48, 0.71)	<.0001	
Lung lesions							0.6153
Yes	63/ 83 (75.9)	2.1 (1.9, 3.6)	67/ 83 (80.7)	1.9 (1.9, 2.0)	0.68 (0.48, 0.97)	0.0347	
No	162/267 (60.7)	5.4 (3.7, 6.8)	193/267 (72.3)	2.1 (1.9, 3.6)	0.60 (0.48, 0.74)	<.0001	
First-line chemotherapy regimen							0.8078
Gemcitabine+Cisplatin	121/183 (66.1)	4.6 (3.6, 6.8)	153/206 (74.3)	2.0 (1.9, 3.6)	0.63 (0.50, 0.81)	0.0002	
Gemcitabine+Carboplatin	93/147 (63.3)	3.0 (2.0, 3.7)	90/122 (73.8)	1.9 (1.9, 2.0)	0.59 (0.44, 0.80)	0.0006	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	11/ 20 (55.0)	7.1 (3.7, NE)	15/ 20 (75.0)	2.6 (1.8, 11.3)	0.56 (0.25, 1.24)	0.1492	
Creatinine Clearance							0.0772
<60mL/min	108/168 (64.3)	3.7 (2.9, 6.8)	116/148 (78.4)	1.9 (1.9, 2.2)	0.52 (0.40, 0.68)	<.0001	
>=60mL/min	116/181 (64.1)	3.7 (3.3, 5.6)	140/196 (71.4)	2.0 (1.9, 3.6)	0.71 (0.55, 0.91)	0.0073	

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Mixed Model Analysis of Change from Baseline of EQ-5D VAS (including values at End of Treatment and beyond) - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=350)		BSC (N=350)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [1]	p-Value	Interaction p-Value[2]
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
EQ-VAS Score	Best response to first-line chemotherapy (IRT)									0.1606
	CR or PR	241	-5.65 (-8.25,-3.04)	227	-6.71 (-9.77,-3.65)	1.07 (-2.95, 5.08)	0.6012	0.05 (-0.13, 0.23)	0.5998	
	SD	90	-4.99 (-8.64,-1.34)	89	-10.9 (-15.1,-6.69)	5.90 (0.38, 11.43)	0.0366	0.31 (0.02, 0.61)	0.0368	
	Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									0.0375
	Visceral	179	-10.7 (-14.1,-7.30)	170	-9.71 (-13.7,-5.70)	-0.97 (-6.20, 4.27)	0.7157	-0.04 (-0.25, 0.17)	0.7151	
	Non-Visceral	152	-0.08 (-2.66, 2.49)	146	-6.03 (-9.04,-3.02)	5.94 (1.98, 9.91)	0.0035	0.34 (0.11, 0.57)	0.0033	
	Age									0.0439
	<65 years	125	-7.30 (-10.7,-3.87)	96	-5.34 (-9.80,-0.88)	-1.96 (-7.58, 3.67)	0.4910	-0.10 (-0.36, 0.17)	0.4832	
	>=65 years	206	-3.72 (-6.34,-1.10)	220	-8.74 (-11.7,-5.80)	5.01 (1.08, 8.95)	0.0128	0.24 (0.05, 0.43)	0.0128	
	Gender									0.0518
	Male	250	-3.69 (-5.95,-1.44)	252	-8.09 (-10.7,-5.46)	4.40 (0.94, 7.87)	0.0131	0.22 (0.05, 0.40)	0.0128	
	Female	81	-10.5 (-15.6,-5.38)	64	-6.30 (-12.6,-0.02)	-4.18 (-12.27, 3.91)	0.3056	-0.17 (-0.50, 0.15)	0.3005	
	Race									0.5579
	White	218	-5.36 (-7.96,-2.76)	209	-8.69 (-11.8,-5.62)	3.33 (-0.69, 7.36)	0.1036	0.16 (-0.03, 0.35)	0.1022	
	Asian	74	-4.89 (-8.51,-1.26)	79	-5.61 (-9.73,-1.50)	0.73 (-4.75, 6.21)	0.7900	0.04 (-0.27, 0.36)	0.7909	
	Other	39	-2.96 (-9.70, 3.78)	28	-1.24 (-9.35, 6.86)	-1.72 (-12.24, 8.81)	0.7409	-0.08 (-0.57, 0.40)	0.7412	
	ECOG Performance Status									0.0266
	0	202	-3.97 (-6.56,-1.39)	192	-9.29 (-12.4,-6.13)	5.31 (1.23, 9.40)	0.0111	0.26 (0.06, 0.46)	0.0102	
	>=1	129	-8.16 (-11.9,-4.42)	124	-5.73 (-9.88,-1.59)	-2.42 (-7.98, 3.14)	0.3906	-0.11 (-0.35, 0.14)	0.3915	
	PD-L1 Status									0.7417
	Positive	180	-3.20 (-5.69,-0.71)	155	-4.46 (-7.45,-1.47)	1.26 (-2.63, 5.15)	0.5230	0.07 (-0.14, 0.29)	0.5199	
	Negative	131	-7.21 (-10.9,-3.48)	120	-10.9 (-15.4,-6.38)	3.69 (-2.16, 9.55)	0.2140	0.16 (-0.09, 0.41)	0.2110	
	Unknown	20	-10.3 (-23.6, 2.96)	41	-9.28 (-21.0, 2.44)	-1.03 (-18.73, 16.68)	0.9033	-0.03 (-0.57, 0.50)	0.9108	
	Geographic Region									0.6247
	North America	12	-1.49 (-15.0,12.05)	15	-0.10 (-12.4,12.23)	-1.39 (-19.75, 16.97)	0.8743	-0.06 (-0.82, 0.70)	0.8759	
	Europe	202	-5.08 (-7.82,-2.34)	183	-8.71 (-12.0,-5.45)	3.63 (-0.63, 7.89)	0.0943	0.17 (-0.03, 0.37)	0.0919	
	Asia	72	-4.21 (-7.75,-0.66)	73	-5.17 (-9.34,-0.99)	0.96 (-4.52, 6.44)	0.7263	0.06 (-0.27, 0.38)	0.7267	
	Australasia	30	1.42 (-2.65, 5.49)	32	0.18 (-4.19, 4.56)	1.24 (-4.73, 7.20)	0.6771	0.10 (-0.39, 0.60)	0.6804	
	Rest of the World	15	-26.2 (-68.5,16.03)	13	-69.7 (-121,-18.1)	43.44 (-23.17,110.05)	0.1876	0.51 (-0.25, 1.26)	0.1877	
	Liver lesions									0.1859
	Yes	42	-16.7 (-28.0,-5.44)	37	-8.60 (-21.4, 4.17)	-8.12 (-25.13, 8.90)	0.3381	-0.22 (-0.66, 0.23)	0.3352	
	No	289	-4.41 (-6.47,-2.35)	279	-7.53 (-9.98,-5.09)	3.13 (-0.07, 6.32)	0.0550	0.16 (-0.00, 0.33)	0.0541	
	Lung lesions									0.0859
	Yes	79	-13.1 (-17.6,-8.65)	75	-10.5 (-16.1,-4.84)	-2.67 (-9.79, 4.46)	0.4518	-0.12 (-0.44, 0.19)	0.4509	
	No	252	-2.58 (-4.89,-0.26)	241	-6.68 (-9.37,-3.98)	4.10 (0.54, 7.65)	0.0240	0.21 (0.03, 0.38)	0.0232	
	First-line chemotherapy regimen									0.7551
	Gemcitabine+Cisplatin	176	-4.92 (-7.85,-2.00)	187	-8.21 (-11.5,-4.94)	3.29 (-1.10, 7.67)	0.1405	0.15 (-0.05, 0.36)	0.1415	
	Gemcitabine+Carboplatin	137	-5.83 (-9.14,-2.51)	108	-7.67 (-12.0,-3.36)	1.85 (-3.58, 7.27)	0.5001	0.09 (-0.16, 0.34)	0.4937	
	Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	18	-6.19 (-13.9, 1.54)	19	-5.23 (-14.0, 3.49)	-0.95 (-12.60, 10.69)	0.8661	-0.05 (-0.70, 0.59)	0.8678	
	Creatinine Clearance									0.6854
	<60mL/min	159	-5.31 (-8.21,-2.42)	134	-6.92 (-10.6,-3.27)	1.61 (-3.04, 6.27)	0.4934	0.08 (-0.15, 0.31)	0.4886	
	>=60mL/min	171	-5.48 (-8.51,-2.44)	177	-8.43 (-11.8,-5.02)	2.95 (-1.61, 7.50)	0.2029	0.14 (-0.07, 0.35)	0.2034	

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariate.

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.

Analysis model includes post-baseline assessments including EOT and beyond.

Unscheduled visits are excluded from the analysis. Cycle 1 Day 1 post-dose assessments are not baseline assessments, therefore, are excluded from the analysis.

Overall treatment estimates are displayed.

[1] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

[2] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Mixed Model Analysis of Change from Baseline of FBLSI Scores (including values at End of Treatment and beyond) - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=350)		BSC (N=350)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [1]	p-Value	Interaction p-Value[2]
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
FBLSI-DRS-F Score	Best response to first-line chemotherapy (IRT)									0.7443
	CR or PR	240	-2.58 (-3.33,-1.84)	231	-2.96 (-3.84,-2.09)	0.38 (-0.77, 1.53)	0.5148	0.06 (-0.12, 0.24)	0.5138	
	SD	88	-2.17 (-3.25,-1.08)	88	-2.89 (-4.21,-1.56)	0.72 (-0.99, 2.43)	0.4056	0.13 (-0.17, 0.42)	0.4071	
	Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									0.2274
	Visceral	179	-3.12 (-4.03,-2.21)	170	-3.03 (-4.15,-1.91)	-0.09 (-1.53, 1.35)	0.9029	-0.01 (-0.22, 0.20)	0.9025	
	Non-Visceral	149	-1.66 (-2.48,-0.84)	149	-2.73 (-3.66,-1.80)	1.07 (-0.17, 2.31)	0.0897	0.20 (-0.03, 0.42)	0.0896	
	Age									0.0814
	<65 years	124	-3.29 (-4.51,-2.08)	100	-2.27 (-3.86,-0.68)	-1.02 (-3.03, 0.98)	0.3115	-0.14 (-0.40, 0.13)	0.3028	
	>=65 years	204	-1.97 (-2.65,-1.30)	219	-2.92 (-3.68,-2.15)	0.95 (-0.07, 1.96)	0.0683	0.18 (-0.01, 0.37)	0.0691	
	Gender									0.1020
	Male	246	-1.87 (-2.51,-1.22)	253	-2.76 (-3.50,-2.01)	0.89 (-0.09, 1.87)	0.0761	0.16 (-0.02, 0.33)	0.0765	
	Female	82	-4.56 (-6.16,-2.96)	66	-3.18 (-5.21,-1.15)	-1.38 (-3.96, 1.21)	0.2907	-0.18 (-0.50, 0.15)	0.2845	
	Race									0.9504
	White	216	-2.64 (-3.45,-1.84)	213	-2.99 (-3.94,-2.04)	0.35 (-0.89, 1.60)	0.5783	0.05 (-0.14, 0.24)	0.5780	
	Asian	74	-2.25 (-3.36,-1.15)	76	-2.93 (-4.17,-1.69)	0.68 (-0.98, 2.33)	0.4178	0.13 (-0.19, 0.45)	0.4210	
	Other	38	-1.34 (-2.97, 0.30)	30	-1.72 (-3.64, 0.19)	0.38 (-2.13, 2.90)	0.7557	0.08 (-0.40, 0.55)	0.7554	
	ECOG Performance Status									0.4784
	0	200	-2.17 (-2.96,-1.38)	196	-2.88 (-3.82,-1.94)	0.71 (-0.51, 1.94)	0.2528	0.12 (-0.08, 0.31)	0.2517	
	>=1	128	-2.84 (-3.82,-1.86)	123	-2.86 (-4.00,-1.72)	0.02 (-1.48, 1.52)	0.9810	0.00 (-0.24, 0.25)	0.9810	
	PD-L1 Status									0.8295
	Positive	179	-2.05 (-2.78,-1.31)	158	-2.51 (-3.40,-1.62)	0.46 (-0.69, 1.62)	0.4293	0.09 (-0.13, 0.30)	0.4260	
	Negative	130	-3.10 (-4.22,-1.99)	122	-3.31 (-4.67,-1.95)	0.21 (-1.55, 1.97)	0.8140	0.03 (-0.22, 0.28)	0.8133	
	Unknown	19	-2.21 (-5.50, 1.08)	39	-3.76 (-6.43,-1.10)	1.55 (-2.68, 5.79)	0.4509	0.20 (-0.35, 0.75)	0.4702	
	Geographic Region									NE
	North America	12	-2.62 (-4.42,-0.82)	16	-0.75 (-2.55, 1.05)	-1.87 (-4.41, 0.68)	0.1417	-0.56 (-1.32, 0.21)	0.1527	
	Europe	200	-2.41 (-3.26,-1.56)	189	-3.03 (-4.03,-2.02)	0.62 (-0.70, 1.93)	0.3543	0.09 (-0.10, 0.29)	0.3523	
	Asia	72	-2.22 (-3.34,-1.09)	70	-2.95 (-4.27,-1.62)	0.73 (-1.00, 2.46)	0.4017	0.14 (-0.19, 0.47)	0.4036	
	Australasia	28	-2.15 (-4.13,-0.17)	33	-1.89 (-3.94, 0.15)	-0.26 (-3.09, 2.58)	0.8545	-0.05 (-0.55, 0.46)	0.8568	
	Rest of the World	16	NE	11	NE	NE	NE	NE	NE	
	Liver lesions									0.5136
	Yes	41	-0.96 (-2.49, 0.56)	39	-2.20 (-3.98,-0.41)	1.23 (-1.13, 3.60)	0.2948	0.24 (-0.20, 0.68)	0.2875	
	No	287	-2.49 (-3.13,-1.85)	280	-2.90 (-3.66,-2.14)	0.41 (-0.59, 1.40)	0.4184	0.07 (-0.10, 0.23)	0.4181	
	Lung lesions									0.5490
	Yes	77	-3.86 (-5.21,-2.51)	75	-3.79 (-5.60,-1.98)	-0.07 (-2.33, 2.18)	0.9472	-0.01 (-0.33, 0.31)	0.9472	
	No	251	-1.90 (-2.56,-1.24)	244	-2.57 (-3.33,-1.80)	0.67 (-0.34, 1.68)	0.1944	0.12 (-0.06, 0.29)	0.1935	
	First-line chemotherapy regimen									NE
	Gemcitabine+Cisplatin	175	-2.52 (-3.32,-1.71)	188	-2.79 (-3.71,-1.87)	0.28 (-0.95, 1.50)	0.6544	0.05 (-0.16, 0.25)	0.6566	
	Gemcitabine+Carboplatin	134	-2.45 (-3.46,-1.44)	110	-3.13 (-4.44,-1.81)	0.68 (-0.98, 2.33)	0.4172	0.11 (-0.15, 0.36)	0.4098	
	Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	19	NE	19	NE	NE	NE	NE	NE	
	Creatinine Clearance									0.1472
	<60mL/min	160	-1.89 (-2.67,-1.12)	132	-3.09 (-4.09,-2.09)	1.20 (-0.06, 2.46)	0.0620	0.23 (-0.00, 0.46)	0.0551	
	>=60mL/min	167	-2.77 (-3.65,-1.90)	182	-2.65 (-3.62,-1.69)	-0.12 (-1.42, 1.18)	0.8556	-0.02 (-0.23, 0.19)	0.8566	

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariate.

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.

Analysis model includes post-baseline assessments including EOT and beyond.

Unscheduled visits are excluded from the analysis. Cycle 1 Day 1 post-dose assessments are not baseline assessments, therefore, are excluded from the analysis.

Overall treatment estimates are displayed.

[1] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

[2] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Mixed Model Analysis of Change from Baseline of FBLSI Scores (including values at End of Treatment and beyond) - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subscale Score	Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=350)		BSC (N=350)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI) [1]	p-Value	Interaction p-Value[2]
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
FBLSI-18 Score	Best response to first-line chemotherapy (IRT)									0.3422
	CR or PR	240	-5.30 (-6.91,-3.70)	231	-5.48 (-7.33,-3.62)	0.17 (-2.28, 2.63)	0.8893	0.01 (-0.17, 0.19)	0.8891	
	SD	88	-3.27 (-5.45,-1.09)	88	-5.45 (-8.07,-2.84)	2.18 (-1.21, 5.58)	0.2051	0.19 (-0.10, 0.49)	0.2057	
	Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									0.0704
	Visceral	179	-6.55 (-8.48,-4.62)	170	-5.54 (-7.86,-3.22)	-1.01 (-4.03, 2.00)	0.5080	-0.07 (-0.28, 0.14)	0.5066	
	Non-Visceral	149	-2.62 (-4.35,-0.89)	149	-5.25 (-7.20,-3.30)	2.64 (0.03, 5.24)	0.0473	0.23 (0.00, 0.46)	0.0469	
	Age									0.0586
	<65 years	124	-6.69 (-9.13,-4.26)	100	-4.41 (-7.55,-1.27)	-2.28 (-6.25, 1.68)	0.2555	-0.16 (-0.42, 0.11)	0.2483	
	>=65 years	204	-3.59 (-5.09,-2.09)	219	-5.66 (-7.33,-3.98)	2.06 (-0.18, 4.31)	0.0717	0.18 (-0.02, 0.37)	0.0725	
	Gender									0.1257
	Male	246	-3.69 (-5.07,-2.31)	253	-5.30 (-6.88,-3.73)	1.62 (-0.48, 3.71)	0.1295	0.14 (-0.04, 0.31)	0.1299	
	Female	82	-8.19 (-11.5,-4.92)	66	-5.45 (-9.58,-1.31)	-2.75 (-8.01, 2.52)	0.3020	-0.17 (-0.50, 0.15)	0.2966	
	Race									0.9219
	White	216	-5.11 (-6.82,-3.39)	213	-5.79 (-7.76,-3.82)	0.69 (-1.93, 3.30)	0.6054	0.05 (-0.14, 0.24)	0.6051	
	Asian	74	-3.70 (-5.82,-1.57)	76	-4.81 (-7.19,-2.43)	1.11 (-2.06, 4.29)	0.4880	0.11 (-0.21, 0.43)	0.4918	
	Other	38	-3.31 (-7.27, 0.64)	30	-3.10 (-7.73, 1.54)	-0.22 (-6.31, 5.88)	0.9420	-0.02 (-0.50, 0.46)	0.9416	
	ECOG Performance Status									0.1232
	0	200	-3.68 (-5.30,-2.06)	196	-5.68 (-7.57,-3.78)	1.99 (-0.50, 4.48)	0.1164	0.16 (-0.04, 0.36)	0.1154	
	>=1	128	-6.02 (-8.14,-3.89)	123	-4.82 (-7.28,-2.36)	-1.20 (-4.45, 2.05)	0.4664	-0.09 (-0.34, 0.16)	0.4655	
	PD-L1 Status									0.9493
	Positive	179	-3.43 (-5.03,-1.84)	158	-4.28 (-6.18,-2.37)	0.84 (-1.64, 3.33)	0.5033	0.07 (-0.14, 0.29)	0.5007	
	Negative	130	-6.28 (-8.54,-4.02)	122	-6.42 (-9.14,-3.70)	0.14 (-3.40, 3.67)	0.9378	0.01 (-0.24, 0.26)	0.9376	
	Unknown	19	-6.31 (-13.6, 0.94)	39	-6.92 (-13.1,-0.74)	0.60 (-8.95, 10.16)	0.8974	0.03 (-0.51, 0.58)	0.9042	
	Geographic Region									NE
	North America	12	-4.49 (-10.2, 1.26)	16	-1.45 (-6.81, 3.91)	-3.05 (-10.90, 4.81)	0.4279	-0.30 (-1.05, 0.46)	0.4405	
	Europe	200	-4.98 (-6.79,-3.17)	189	-5.84 (-7.95,-3.73)	0.86 (-1.92, 3.64)	0.5440	0.06 (-0.14, 0.26)	0.5427	
	Asia	72	-3.75 (-5.94,-1.57)	70	-4.94 (-7.52,-2.37)	1.19 (-2.16, 4.55)	0.4818	0.12 (-0.21, 0.45)	0.4844	
	Australasia	28	-2.78 (-6.67, 1.12)	33	-1.74 (-5.73, 2.25)	-1.04 (-6.61, 4.54)	0.7062	-0.10 (-0.60, 0.41)	0.7095	
	Rest of the World	16	NE	11	NE	NE	NE	NE	NE	
	Liver lesions									0.6181
	Yes	41	-4.81 (-8.87,-0.74)	39	-7.06 (-11.8,-2.37)	2.26 (-3.97, 8.48)	0.4578	0.17 (-0.27, 0.61)	0.4510	
	No	287	-4.60 (-5.98,-3.23)	280	-5.28 (-6.89,-3.68)	0.68 (-1.44, 2.79)	0.5282	0.05 (-0.11, 0.22)	0.5277	
	Lung lesions									0.1791
	Yes	77	-7.91 (-10.6,-5.21)	75	-6.16 (-9.67,-2.64)	-1.76 (-6.18, 2.67)	0.4311	-0.13 (-0.45, 0.19)	0.4306	
	No	251	-3.56 (-5.01,-2.10)	244	-5.14 (-6.79,-3.48)	1.58 (-0.62, 3.78)	0.1592	0.13 (-0.05, 0.30)	0.1582	
	First-line chemotherapy regimen									0.7912
	Gemcitabine+Cisplatin	175	-4.51 (-6.19,-2.83)	188	-4.88 (-6.75,-3.01)	0.37 (-2.15, 2.88)	0.7741	0.03 (-0.18, 0.24)	0.7754	
	Gemcitabine+Carboplatin	134	-4.99 (-7.15,-2.83)	110	-6.54 (-9.30,-3.77)	1.55 (-1.96, 5.06)	0.3836	0.11 (-0.14, 0.37)	0.3766	
	Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	19	-2.90 (-9.25, 3.45)	19	-5.57 (-12.4, 1.24)	2.67 (-6.64, 11.97)	0.5545	0.19 (-0.45, 0.83)	0.5564	
	Creatinine Clearance									0.1030
	<60mL/min	160	-3.69 (-5.40,-1.98)	132	-6.28 (-8.46,-4.11)	2.59 (-0.17, 5.36)	0.0657	0.22 (-0.01, 0.45)	0.0609	
	>=60mL/min	167	-5.59 (-7.51,-3.67)	182	-4.92 (-7.01,-2.83)	-0.67 (-3.51, 2.17)	0.6405	-0.05 (-0.26, 0.16)	0.6424	

Analysis based on random intercept random slope mixed-effects model with an intercept term, treatment, time (as a continuous variable), treatment-by-time, and baseline as covariate.

Analysis based on restricted maximum likelihood (REML) using unstructured covariance matrix.

Analysis model includes post-baseline assessments including EOT and beyond.

Unscheduled visits are excluded from the analysis. Cycle 1 Day 1 post-dose assessments are not baseline assessments, therefore, are excluded from the analysis.

Overall treatment estimates are displayed.

[1] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

[2] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Adverse Event until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)		BSC (N=345)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							
CR or PR	246/250 (98.4)	0.5 (0.4, 0.5)	197/248 (79.4)	1.4 (1.1, 1.9)	2.53 (2.08, 3.08)	<.0001	0.1193
SD	92/ 94 (97.9)	0.5 (0.2, 0.8)	78/ 97 (80.4)	1.0 (0.8, 1.8)	1.86 (1.36, 2.55)	<.0001	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							
Visceral	183/186 (98.4)	0.5 (0.3, 0.5)	140/188 (74.5)	1.6 (1.1, 1.9)	2.56 (2.03, 3.21)	<.0001	0.1728
Non-Visceral	155/158 (98.1)	0.5 (0.4, 0.6)	135/157 (86.0)	1.1 (0.9, 1.5)	2.05 (1.61, 2.61)	<.0001	
Age							
<65 years	127/129 (98.4)	0.5 (0.4, 0.8)	82/106 (77.4)	1.5 (1.0, 1.9)	2.20 (1.65, 2.93)	<.0001	0.5246
>=65 years	211/215 (98.1)	0.5 (0.2, 0.5)	193/239 (80.8)	1.2 (1.0, 1.7)	2.42 (1.97, 2.98)	<.0001	
Gender							
Male	254/260 (97.7)	0.5 (0.4, 0.6)	213/271 (78.6)	1.4 (1.1, 1.8)	2.34 (1.94, 2.84)	<.0001	0.7580
Female	84/ 84 (100.0)	0.5 (0.2, 0.5)	62/ 74 (83.8)	1.0 (0.8, 1.9)	2.17 (1.54, 3.07)	<.0001	
Race							
White	227/229 (99.1)	0.5 (0.3, 0.5)	192/233 (82.4)	1.1 (1.0, 1.4)	2.17 (1.77, 2.65)	<.0001	0.4096
Asian	72/ 74 (97.3)	0.5 (0.3, 0.8)	58/ 81 (71.6)	2.1 (1.2, 3.4)	2.88 (2.00, 4.16)	<.0001	
Other	39/ 41 (95.1)	0.5 (0.2, 0.9)	25/ 31 (80.6)	1.3 (0.9, 2.7)	2.32 (1.38, 3.92)	0.0013	
ECOG Performance Status							
0	207/210 (98.6)	0.5 (0.4, 0.7)	158/206 (76.7)	1.3 (1.0, 1.9)	2.44 (1.97, 3.03)	<.0001	0.4732
>=1	131/134 (97.8)	0.5 (0.2, 0.5)	117/139 (84.2)	1.3 (1.0, 1.8)	2.18 (1.68, 2.84)	<.0001	
PD-L1 Status							
Positive	186/187 (99.5)	0.5 (0.3, 0.5)	138/167 (82.6)	1.3 (1.0, 1.9)	2.59 (2.05, 3.27)	<.0001	0.5738
Negative	134/137 (97.8)	0.5 (0.4, 0.7)	102/131 (77.9)	1.3 (1.0, 1.9)	2.16 (1.65, 2.82)	<.0001	
Unknown	18/ 20 (90.0)	0.3 (0.0, 0.9)	35/ 47 (74.5)	1.4 (0.6, 2.3)	1.82 (1.01, 3.28)	0.0439	
Geographic Region							
North America	12/ 12 (100.0)	0.7 (0.0, 1.3)	17/ 21 (81.0)	1.5 (0.9, 5.1)	2.24 (1.05, 4.80)	0.0338	0.6784
Europe	206/210 (98.1)	0.5 (0.5, 0.7)	164/201 (81.6)	1.2 (1.0, 1.8)	2.15 (1.74, 2.67)	<.0001	
Asia	70/ 72 (97.2)	0.5 (0.3, 0.7)	52/ 74 (70.3)	1.9 (1.0, 3.4)	2.83 (1.93, 4.13)	<.0001	
Australasia	34/ 34 (100.0)	0.2 (0.1, 0.5)	30/ 35 (85.7)	0.8 (0.4, 1.3)	2.40 (1.41, 4.07)	0.0009	
Rest of the World	16/ 16 (100.0)	0.1 (0.0, 0.4)	12/ 14 (85.7)	1.0 (0.1, 2.8)	2.73 (1.17, 6.40)	0.0171	
Liver lesions							
Yes	42/ 43 (97.7)	0.3 (0.1, 0.5)	29/ 42 (69.0)	2.1 (1.0, 4.5)	4.39 (2.62, 7.35)	<.0001	0.0129
No	296/301 (98.3)	0.5 (0.4, 0.6)	246/303 (81.2)	1.2 (1.0, 1.7)	2.16 (1.81, 2.58)	<.0001	
Lung lesions							
Yes	79/ 80 (98.8)	0.2 (0.1, 0.6)	62/ 83 (74.7)	1.2 (1.0, 1.9)	2.05 (1.44, 2.91)	<.0001	0.6833
No	259/264 (98.1)	0.5 (0.5, 0.6)	213/262 (81.3)	1.3 (1.0, 1.8)	2.42 (2.00, 2.93)	<.0001	
First-line chemotherapy regimen							
Gemcitabine+Cisplatin	181/182 (99.5)	0.5 (0.3, 0.7)	161/204 (78.9)	1.5 (1.0, 1.9)	2.43 (1.95, 3.04)	<.0001	0.8057
Gemcitabine+Carboplatin	137/142 (96.5)	0.5 (0.3, 0.6)	94/119 (79.0)	1.2 (0.9, 1.8)	2.11 (1.61, 2.78)	<.0001	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	20/ 20 (100.0)	0.3 (0.0, 0.6)	18/ 20 (90.0)	1.3 (0.7, 3.1)	2.56 (1.29, 5.08)	0.0055	
Creatinine Clearance							
<60mL/min	164/166 (98.8)	0.5 (0.2, 0.5)	117/147 (79.6)	1.3 (1.0, 1.9)	2.41 (1.88, 3.09)	<.0001	0.7051
>=60mL/min	173/177 (97.7)	0.5 (0.4, 0.7)	152/192 (79.2)	1.3 (1.0, 1.8)	2.27 (1.81, 2.85)	<.0001	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAB >=3 until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)		BSC (N=345)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							
CR or PR	127/250 (50.8)	9.7 (7.4, 18.5)	84/248 (33.9)	18.8 (12.4, NE)	1.53 (1.16, 2.02)	0.0025	0.7887
SD	59/ 94 (62.8)	4.6 (3.3, 7.0)	44/ 97 (45.4)	8.2 (5.5, 16.6)	1.43 (0.97, 2.12)	0.0723	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							
Visceral	97/186 (52.2)	8.5 (5.9, 14.6)	66/188 (35.1)	13.4 (8.7, NE)	1.48 (1.08, 2.02)	0.0145	0.8512
Non-Visceral	89/158 (56.3)	7.4 (4.8, 14.8)	62/157 (39.5)	15.6 (8.0, NE)	1.53 (1.10, 2.11)	0.0106	
Age							
<65 years	74/129 (57.4)	7.0 (4.2, 9.2)	33/106 (31.1)	26.0 (8.7, NE)	1.95 (1.29, 2.94)	0.0013	0.1088
>=65 years	112/215 (52.1)	8.6 (6.1, 20.4)	95/239 (39.7)	13.3 (7.9, NE)	1.31 (1.00, 1.73)	0.0532	
Gender							
Male	132/260 (50.8)	8.9 (6.8, 18.5)	104/271 (38.4)	15.6 (8.7, NE)	1.34 (1.04, 1.74)	0.0254	0.0923
Female	54/ 84 (64.3)	4.9 (3.0, 8.2)	24/ 74 (32.4)	13.4 (8.2, NE)	2.13 (1.31, 3.45)	0.0018	
Race							
White	134/229 (58.5)	6.7 (4.6, 8.8)	95/233 (40.8)	12.7 (8.0, 18.8)	1.52 (1.16, 1.98)	0.0019	0.4316
Asian	38/ 74 (51.4)	14.8 (4.3, 24.8)	22/ 81 (27.2)	NE (13.3, NE)	1.85 (1.09, 3.14)	0.0209	
Other	14/ 41 (34.1)	28.3 (8.0, 28.3)	11/ 31 (35.5)	NE (6.2, NE)	0.94 (0.42, 2.09)	0.8751	
ECOG Performance Status							
0	111/210 (52.9)	8.9 (6.7, 18.5)	66/206 (32.0)	26.0 (12.7, NE)	1.65 (1.22, 2.25)	0.0012	0.3779
>=1	75/134 (56.0)	6.1 (3.7, 14.6)	62/139 (44.6)	8.2 (7.0, 15.6)	1.33 (0.95, 1.87)	0.0966	
PD-L1 Status							
Positive	103/187 (55.1)	7.7 (5.1, 14.6)	61/167 (36.5)	18.8 (8.7, NE)	1.67 (1.22, 2.30)	0.0014	0.4413
Negative	74/137 (54.0)	8.0 (5.5, 13.7)	47/131 (35.9)	13.4 (13.3, NE)	1.40 (0.97, 2.03)	0.0703	
Unknown	9/ 20 (45.0)	20.5 (2.2, NE)	20/ 47 (42.6)	10.8 (4.3, NE)	1.01 (0.46, 2.22)	0.9890	
Geographic Region							
North America	8/ 12 (66.7)	6.8 (1.3, 18.5)	5/ 21 (23.8)	NE (6.5, NE)	3.18 (1.03, 9.77)	0.0334	0.4790
Europe	108/210 (51.4)	8.5 (6.1, 12.9)	79/201 (39.3)	13.4 (8.7, NE)	1.35 (1.01, 1.81)	0.0422	
Asia	36/ 72 (50.0)	14.8 (4.3, 24.8)	20/ 74 (27.0)	NE (13.3, NE)	1.80 (1.04, 3.12)	0.0342	
Australasia	25/ 34 (73.5)	2.7 (1.6, 22.1)	17/ 35 (48.6)	8.0 (5.3, 26.0)	1.67 (0.89, 3.14)	0.1093	
Rest of the World	9/ 16 (56.3)	8.9 (1.4, NE)	7/ 14 (50.0)	7.9 (2.8, NE)	0.86 (0.30, 2.46)	0.7815	
Liver lesions							
Yes	26/ 43 (60.5)	4.1 (3.0, NE)	18/ 42 (42.9)	7.2 (5.1, NE)	1.48 (0.81, 2.71)	0.1988	0.8455
No	160/301 (53.2)	8.5 (6.7, 14.6)	110/303 (36.3)	15.6 (10.8, NE)	1.50 (1.18, 1.92)	0.0010	
Lung lesions							
Yes	39/ 80 (48.8)	8.9 (5.9, 22.1)	27/ 83 (32.5)	13.3 (10.8, NE)	1.34 (0.82, 2.21)	0.2445	0.6650
No	147/264 (55.7)	7.4 (5.2, 12.2)	101/262 (38.5)	15.6 (8.7, NE)	1.55 (1.20, 2.00)	0.0007	
First-line chemotherapy regimen							
Gemcitabine+Cisplatin	96/182 (52.7)	8.9 (6.0, 22.1)	72/204 (35.3)	15.6 (12.7, NE)	1.51 (1.11, 2.05)	0.0081	0.1843
Gemcitabine+Carboplatin	78/142 (54.9)	7.0 (3.7, 14.8)	52/119 (43.7)	8.0 (7.0, 16.6)	1.29 (0.90, 1.83)	0.1665	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	12/ 20 (60.0)	8.1 (3.2, NE)	3/ 20 (15.0)	NE (NE , NE)	4.25 (1.20, 15.06)	0.0148	
Creatinine Clearance							
<60mL/min	96/166 (57.8)	7.0 (4.4, 12.2)	60/147 (40.8)	13.4 (7.9, 18.8)	1.42 (1.03, 1.97)	0.0321	0.9752
>=60mL/min	89/177 (50.3)	8.9 (6.1, 25.8)	68/192 (35.4)	26.0 (10.0, NE)	1.46 (1.06, 2.01)	0.0184	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Serious Adverse Event until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)			BSC (N=345)			Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	NE (%)	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	NE (%)	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)									
CR or PR	85/250 (34.0)	28.3 (18.3, NE)	NE	77/248 (31.0)	26.0 (11.1, NE)	NE	0.98 (0.72, 1.33)	0.8798	0.7462
SD	41/ 94 (43.6)	NE (6.6, NE)	NE	40/ 97 (41.2)	10.8 (7.0, 15.2)	NE	0.89 (0.57, 1.38)	0.5958	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									
Visceral	68/186 (36.6)	NE (12.2, NE)	NE	60/188 (31.9)	15.2 (10.8, NE)	NE	1.00 (0.71, 1.42)	0.9949	0.6719
Non-Visceral	58/158 (36.7)	28.3 (12.9, NE)	NE	57/157 (36.3)	12.4 (9.5, NE)	NE	0.90 (0.62, 1.30)	0.5645	
Age									
<65 years	42/129 (32.6)	28.3 (28.3, NE)	NE	30/106 (28.3)	26.0 (10.0, NE)	NE	1.03 (0.64, 1.65)	0.9122	0.7083
>=65 years	84/215 (39.1)	20.4 (12.9, NE)	NE	87/239 (36.4)	13.3 (10.8, NE)	NE	0.92 (0.68, 1.25)	0.6125	
Gender									
Male	91/260 (35.0)	28.3 (18.3, NE)	NE	97/271 (35.8)	15.2 (10.1, NE)	NE	0.84 (0.63, 1.12)	0.2393	0.1144
Female	35/ 84 (41.7)	12.9 (7.6, NE)	NE	20/ 74 (27.0)	13.4 (12.4, NE)	NE	1.43 (0.82, 2.48)	0.2047	
Race									
White	90/229 (39.3)	NE (10.9, NE)	NE	89/233 (38.2)	12.4 (10.0, 15.2)	NE	0.93 (0.70, 1.26)	0.6506	0.4515
Asian	26/ 74 (35.1)	NE (10.3, NE)	NE	18/ 81 (22.2)	NE (13.3, NE)	NE	1.32 (0.72, 2.42)	0.3735	
Other	10/ 41 (24.4)	28.3 (9.6, 28.3)	NE	10/ 31 (32.3)	NE (7.0, NE)	NE	0.61 (0.25, 1.50)	0.2747	
ECOG Performance Status									
0	69/210 (32.9)	NE (18.3, NE)	NE	60/206 (29.1)	18.7 (12.7, NE)	NE	0.93 (0.65, 1.32)	0.6864	0.9687
>=1	57/134 (42.5)	20.4 (6.7, NE)	NE	57/139 (41.0)	10.0 (7.9, 15.2)	NE	0.98 (0.68, 1.42)	0.9312	
PD-L1 Status									
Positive	67/187 (35.8)	NE (18.3, NE)	NE	58/167 (34.7)	18.7 (9.5, NE)	NE	0.94 (0.66, 1.35)	0.7541	0.4291
Negative	55/137 (40.1)	20.4 (8.1, NE)	NE	43/131 (32.8)	13.3 (10.1, NE)	NE	1.02 (0.68, 1.53)	0.9173	
Unknown	4/ 20 (20.0)	NE (7.6, NE)	NE	16/ 47 (34.0)	15.2 (7.9, NE)	NE	0.50 (0.17, 1.50)	0.2071	
Geographic Region									
North America	3/ 12 (25.0)	NE (5.4, NE)	NE	3/ 21 (14.3)	NE (10.3, NE)	NE	1.27 (0.24, 6.73)	0.7776	0.7745
Europe	73/210 (34.8)	NE (13.7, NE)	NE	75/201 (37.3)	12.7 (9.5, NE)	NE	0.83 (0.60, 1.15)	0.2683	
Asia	24/ 72 (33.3)	NE (15.4, NE)	NE	16/ 74 (21.6)	NE (13.3, NE)	NE	1.27 (0.67, 2.41)	0.4674	
Australasia	18/ 34 (52.9)	9.0 (2.4, NE)	NE	16/ 35 (45.7)	10.0 (7.0, 26.0)	NE	1.03 (0.52, 2.07)	0.9288	
Rest of the World	8/ 16 (50.0)	7.3 (3.2, NE)	NE	7/ 14 (50.0)	7.9 (3.4, NE)	NE	0.72 (0.25, 2.06)	0.5378	
Liver lesions									
Yes	20/ 43 (46.5)	12.2 (3.3, NE)	NE	16/ 42 (38.1)	10.3 (5.8, NE)	NE	1.19 (0.61, 2.30)	0.6126	0.4795
No	106/301 (35.2)	28.3 (18.3, NE)	NE	101/303 (33.3)	15.2 (11.1, NE)	NE	0.91 (0.69, 1.20)	0.5098	
Lung lesions									
Yes	26/ 80 (32.5)	NE (8.9, NE)	NE	22/ 83 (26.5)	18.7 (10.8, 18.7)	NE	0.99 (0.56, 1.77)	0.9829	0.8566
No	100/264 (37.9)	28.3 (18.3, NE)	NE	95/262 (36.3)	13.4 (10.0, NE)	NE	0.94 (0.71, 1.25)	0.6681	
First-line chemotherapy regimen									
Gemcitabine+Cisplatin	57/182 (31.3)	NE (28.3, NE)	NE	65/204 (31.9)	15.2 (12.7, NE)	NE	0.83 (0.58, 1.19)	0.3054	0.2158
Gemcitabine+Carboplatin	59/142 (41.5)	18.3 (8.1, NE)	NE	47/119 (39.5)	8.5 (7.0, NE)	NE	0.92 (0.63, 1.36)	0.6827	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	10/ 20 (50.0)	7.6 (4.2, NE)	NE	4/ 20 (20.0)	NE (NE, NE)	NE	2.42 (0.76, 7.74)	0.1242	
Creatinine Clearance									
<60mL/min	73/166 (44.0)	13.7 (8.1, NE)	NE	55/147 (37.4)	13.4 (8.7, NE)	NE	1.03 (0.72, 1.46)	0.8823	0.3427
>=60mL/min	52/177 (29.4)	NE (28.3, NE)	NE	61/192 (31.8)	15.2 (10.8, NE)	NE	0.80 (0.55, 1.17)	0.2501	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)		BSC (N=345)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							0.9999
CR or PR	33/250 (13.2)	NE (NE , NE)	0/248 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
SD	14/ 94 (14.9)	NE (18.0, NE)	0/ 97 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							1.0000
Visceral	25/186 (13.4)	NE (NE , NE)	0/188 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Non-Visceral	22/158 (13.9)	NE (NE , NE)	0/157 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Age							0.9999
<65 years	15/129 (11.6)	NE (NE , NE)	0/106 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>=65 years	32/215 (14.9)	NE (NE , NE)	0/239 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gender							0.9999
Male	33/260 (12.7)	NE (NE , NE)	0/271 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Female	14/ 84 (16.7)	NE (NE , NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Race							1.0000
White	37/229 (16.2)	NE (NE , NE)	0/233 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Asian	8/ 74 (10.8)	NE (NE , NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Other	2/ 41 (4.9)	NE (14.2, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status							0.9999
0	27/210 (12.9)	NE (NE , NE)	0/206 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>=1	20/134 (14.9)	NE (NE , NE)	0/139 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
PD-L1 Status							1.0000
Positive	30/187 (16.0)	NE (NE , NE)	0/167 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Negative	16/137 (11.7)	NE (NE , NE)	0/131 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Unknown	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Geographic Region							1.0000
North America	1/ 12 (8.3)	NE (15.7, NE)	0/ 21 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	26/210 (12.4)	NE (NE , NE)	0/201 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Asia	8/ 72 (11.1)	NE (NE , NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Australasia	9/ 34 (26.5)	NE (18.0, NE)	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Rest of the World	3/ 16 (18.8)	NE (9.7, NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Liver lesions							1.0000
Yes	6/ 43 (14.0)	NE (19.2, NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
No	41/301 (13.6)	NE (NE , NE)	0/303 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Lung lesions							0.9999
Yes	8/ 80 (10.0)	NE (NE , NE)	0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
No	39/264 (14.8)	NE (NE , NE)	0/262 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
First-line chemotherapy regimen							1.0000
Gemcitabine+Cisplatin	19/182 (10.4)	NE (NE , NE)	0/204 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin	24/142 (16.9)	NE (NE , NE)	0/119 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	4/ 20 (20.0)	NE (NE , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Creatinine Clearance							0.9998
<60mL/min	26/166 (15.7)	NE (NE , NE)	0/147 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>=60mL/min	21/177 (11.9)	NE (NE , NE)	0/192 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Immune-Related Adverse Event (irAE) until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)		BSC (N=345)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							0.3005
CR or PR	79/250 (31.6)	NE (NE, NE)	3/248 (1.2)	NE (NE, NE)	28.81 (9.09, 91.31)	<.0001	
SD	22/ 94 (23.4)	26.7 (21.9, NE)	2/ 97 (2.1)	NE (NE, NE)	9.50 (2.22, 40.71)	0.0002	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							0.1969
Visceral	52/186 (28.0)	NE (NE, NE)	1/188 (0.5)	NE (NE, NE)	56.30 (7.78,407.41)	<.0001	
Non-Visceral	49/158 (31.0)	26.7 (14.9, NE)	4/157 (2.5)	NE (NE, NE)	12.30 (4.43, 34.14)	<.0001	
Age							0.7593
<65 years	33/129 (25.6)	26.7 (15.1, NE)	1/106 (0.9)	NE (NE, NE)	27.44 (3.75,200.80)	<.0001	
>=65 years	68/215 (31.6)	NE (NE, NE)	4/239 (1.7)	NE (NE, NE)	20.23 (7.38, 55.46)	<.0001	
Gender							0.7826
Male	73/260 (28.1)	NE (21.9, NE)	4/271 (1.5)	NE (NE, NE)	19.46 (7.11, 53.28)	<.0001	
Female	28/ 84 (33.3)	NE (12.3, NE)	1/ 74 (1.4)	NE (NE, NE)	27.98 (3.80,205.84)	<.0001	
Race							0.5921
White	76/229 (33.2)	NE (21.9, NE)	3/233 (1.3)	NE (NE, NE)	28.55 (9.00, 90.55)	<.0001	
Asian	20/ 74 (27.0)	26.7 (26.7, NE)	2/ 81 (2.5)	NE (NE, NE)	10.07 (2.34, 43.31)	0.0001	
Other	5/ 41 (12.2)	NE (12.3, NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status							0.4517
0	65/210 (31.0)	NE (26.7, NE)	4/206 (1.9)	NE (NE, NE)	16.84 (6.13, 46.26)	<.0001	
>=1	36/134 (26.9)	NE (21.9, NE)	1/139 (0.7)	NE (NE, NE)	37.90 (5.19,276.48)	<.0001	
PD-L1 Status							0.5285
Positive	63/187 (33.7)	26.7 (21.9, NE)	2/167 (1.2)	NE (NE, NE)	30.14 (7.37,123.25)	<.0001	
Negative	34/137 (24.8)	NE (NE, NE)	3/131 (2.3)	NE (NE, NE)	11.14 (3.42, 36.32)	<.0001	
Unknown	4/ 20 (20.0)	NE (15.1, NE)	0/ 47 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE	
Geographic Region							0.9026
North America	6/ 12 (50.0)	12.3 (1.8, NE)	0/ 21 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE	
Europe	56/210 (26.7)	NE (21.9, NE)	2/201 (1.0)	NE (NE, NE)	28.03 (6.84,114.89)	<.0001	
Asia	20/ 72 (27.8)	26.7 (26.7, NE)	2/ 74 (2.7)	NE (NE, NE)	9.42 (2.19, 40.51)	0.0002	
Australasia	12/ 34 (35.3)	NE (3.6, NE)	1/ 35 (2.9)	NE (NE, NE)	14.34 (1.86,110.64)	0.0008	
Rest of the World	7/ 16 (43.8)	NE (0.5, NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE	
Liver lesions							0.9825
Yes	10/ 43 (23.3)	NE (7.3, NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE	
No	91/301 (30.2)	NE (21.9, NE)	5/303 (1.7)	NE (NE, NE)	19.07 (7.74, 46.94)	<.0001	
Lung lesions							0.9841
Yes	17/ 80 (21.3)	NE (NE, NE)	0/ 83 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE	
No	84/264 (31.8)	26.7 (21.9, NE)	5/262 (1.9)	NE (NE, NE)	17.54 (7.11, 43.26)	<.0001	
First-line chemotherapy regimen							0.6355
Gemcitabine+Cisplatin	50/182 (27.5)	NE (26.7, NE)	4/204 (2.0)	NE (NE, NE)	13.73 (4.95, 38.10)	<.0001	
Gemcitabine+Carboplatin	44/142 (31.0)	NE (14.9, NE)	1/119 (0.8)	NE (NE, NE)	41.13 (5.67,298.44)	<.0001	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	7/ 20 (35.0)	NE (4.7, NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE	
Creatinine Clearance							0.1857
<60mL/min	52/166 (31.3)	NE (NE, NE)	4/147 (2.7)	NE (NE, NE)	12.33 (4.46, 34.12)	<.0001	
>=60mL/min	48/177 (27.1)	NE (21.9, NE)	1/192 (0.5)	NE (NE, NE)	51.98 (7.18,376.47)	<.0001	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Immune-Related Adverse Event (irAE) of CTCAE >=3 until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)			BSC (N=345)			Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]		Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)									0.9901
CR or PR	18/250 (7.2)	NE (NE , NE)		0/248 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
SD	6/ 94 (6.4)	NE (NE , NE)		1/ 97 (1.0)	NE (NE , NE)		5.58 (0.67, 46.47)	0.0735	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									0.9877
Visceral	15/186 (8.1)	NE (NE , NE)		0/188 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Non-Visceral	9/158 (5.7)	NE (NE , NE)		1/157 (0.6)	NE (NE , NE)		7.86 (0.99, 62.41)	0.0211	
Age									0.9912
<65 years	7/129 (5.4)	NE (NE , NE)		0/106 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
>=65 years	17/215 (7.9)	NE (NE , NE)		1/239 (0.4)	NE (NE , NE)		17.00 (2.26,127.95)	0.0002	
Gender									0.9896
Male	14/260 (5.4)	NE (NE , NE)		1/271 (0.4)	NE (NE , NE)		12.56 (1.65, 95.89)	0.0017	
Female	10/ 84 (11.9)	NE (NE , NE)		0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Race									0.9999
White	21/229 (9.2)	NE (NE , NE)		0/233 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Asian	3/ 74 (4.1)	NE (NE , NE)		1/ 81 (1.2)	NE (NE , NE)		2.71 (0.28, 26.52)	0.3734	
Other	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 31 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
ECOG Performance Status									0.9897
0	13/210 (6.2)	NE (NE , NE)		1/206 (0.5)	NE (NE , NE)		11.18 (1.46, 85.78)	0.0035	
>=1	11/134 (8.2)	NE (NE , NE)		0/139 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
PD-L1 Status									0.9999
Positive	15/187 (8.0)	NE (NE , NE)		1/167 (0.6)	NE (NE , NE)		12.26 (1.62, 93.09)	0.0019	
Negative	9/137 (6.6)	NE (NE , NE)		0/131 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Unknown	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Geographic Region									1.0000
North America	0/ 12 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 21 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Europe	14/210 (6.7)	NE (NE , NE)		0/201 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Asia	3/ 72 (4.2)	NE (NE , NE)		1/ 74 (1.4)	NE (NE , NE)		2.55 (0.26, 24.94)	0.4036	
Australasia	5/ 34 (14.7)	NE (NE , NE)		0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Rest of the World	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)		0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Liver lesions									0.9915
Yes	4/ 43 (9.3)	NE (19.2, NE)		0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
No	20/301 (6.6)	NE (NE , NE)		1/303 (0.3)	NE (NE , NE)		17.99 (2.41,134.31)	0.0001	
Lung lesions									0.9882
Yes	7/ 80 (8.8)	NE (NE , NE)		0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
No	17/264 (6.4)	NE (NE , NE)		1/262 (0.4)	NE (NE , NE)		14.70 (1.95,110.68)	0.0005	
First-line chemotherapy regimen									0.9999
Gemcitabine+Cisplatin	9/182 (4.9)	NE (NE , NE)		0/204 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin	14/142 (9.9)	NE (NE , NE)		1/119 (0.8)	NE (NE , NE)		10.31 (1.35, 78.77)	0.0054	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)		0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Creatinine Clearance									0.9883
<60mL/min	15/166 (9.0)	NE (NE , NE)		1/147 (0.7)	NE (NE , NE)		12.31 (1.62, 93.36)	0.0018	
>=60mL/min	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)		0/192 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Immune-Related Serious Adverse Event (irAE) until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)		BSC (N=345)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							0.9916
CR or PR	12/250 (4.8)	NE (NE , NE)	0/248 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
SD	4/ 94 (4.3)	NE (NE , NE)	1/ 97 (1.0)	NE (NE , NE)	3.05 (0.34, 27.66)	0.2975	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							0.9894
Visceral	10/186 (5.4)	NE (NE , NE)	0/188 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Non-Visceral	6/158 (3.8)	NE (NE , NE)	1/157 (0.6)	NE (NE , NE)	5.42 (0.65, 45.31)	0.0803	
Age							0.9923
<65 years	5/129 (3.9)	NE (NE , NE)	0/106 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>=65 years	11/215 (5.1)	NE (NE , NE)	1/239 (0.4)	NE (NE , NE)	10.04 (1.29, 78.25)	0.0067	
Gender							0.9903
Male	10/260 (3.8)	NE (NE , NE)	1/271 (0.4)	NE (NE , NE)	8.67 (1.10, 68.16)	0.0137	
Female	6/ 84 (7.1)	NE (NE , NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Race							1.0000
White	12/229 (5.2)	NE (NE , NE)	0/233 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Asian	4/ 74 (5.4)	NE (NE , NE)	1/ 81 (1.2)	NE (NE , NE)	3.13 (0.34, 28.92)	0.2907	
Other	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status							0.9912
0	9/210 (4.3)	NE (NE , NE)	1/206 (0.5)	NE (NE , NE)	7.08 (0.89, 56.41)	0.0317	
>=1	7/134 (5.2)	NE (NE , NE)	0/139 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
PD-L1 Status							0.9999
Positive	7/187 (3.7)	NE (NE , NE)	1/167 (0.6)	NE (NE , NE)	5.82 (0.71, 47.54)	0.0627	
Negative	9/137 (6.6)	NE (NE , NE)	0/131 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Unknown	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Geographic Region							1.0000
North America	0/ 12 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 21 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	8/210 (3.8)	NE (NE , NE)	0/201 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Asia	4/ 72 (5.6)	NE (NE , NE)	1/ 74 (1.4)	NE (NE , NE)	2.99 (0.33, 27.44)	0.3114	
Australasia	3/ 34 (8.8)	NE (NE , NE)	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Rest of the World	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Liver lesions							0.9929
Yes	3/ 43 (7.0)	NE (19.6, NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
No	13/301 (4.3)	NE (NE , NE)	1/303 (0.3)	NE (NE , NE)	11.20 (1.46, 85.95)	0.0035	
Lung lesions							0.9900
Yes	5/ 80 (6.3)	NE (NE , NE)	0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
No	11/264 (4.2)	NE (NE , NE)	1/262 (0.4)	NE (NE , NE)	9.08 (1.17, 70.69)	0.0108	
First-line chemotherapy regimen							0.9999
Gemcitabine+Cisplatin	6/182 (3.3)	NE (NE , NE)	0/204 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin	9/142 (6.3)	NE (NE , NE)	1/119 (0.8)	NE (NE , NE)	6.37 (0.80, 50.66)	0.0452	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Creatinine Clearance							0.9906
<60mL/min	11/166 (6.6)	NE (NE , NE)	1/147 (0.7)	NE (NE , NE)	7.92 (1.02, 61.69)	0.0194	
>=60mL/min	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	0/192 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Infusion-Related Reaction (IRR) until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)		BSC (N=345)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)							0.9999
CR or PR	56/250 (22.4)	NE (NE , NE)	0/248 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
SD	18/ 94 (19.1)	NE (NE , NE)	0/ 97 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)							0.9999
Visceral	42/186 (22.6)	NE (NE , NE)	0/188 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Non-Visceral	32/158 (20.3)	NE (NE , NE)	0/157 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Age							0.9998
<65 years	23/129 (17.8)	NE (NE , NE)	0/106 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>=65 years	51/215 (23.7)	NE (NE , NE)	0/239 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gender							0.9999
Male	58/260 (22.3)	NE (NE , NE)	0/271 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Female	16/ 84 (19.0)	NE (NE , NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Race							1.0000
White	49/229 (21.4)	NE (NE , NE)	0/233 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Asian	20/ 74 (27.0)	NE (NE , NE)	0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Other	5/ 41 (12.2)	NE (NE , NE)	0/ 31 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status							0.9998
0	41/210 (19.5)	NE (NE , NE)	0/206 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>=1	33/134 (24.6)	NE (NE , NE)	0/139 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
PD-L1 Status							1.0000
Positive	40/187 (21.4)	NE (NE , NE)	0/167 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Negative	27/137 (19.7)	NE (NE , NE)	0/131 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Unknown	7/ 20 (35.0)	NE (0.0, NE)	0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Geographic Region							1.0000
North America	3/ 12 (25.0)	NE (0.0, NE)	0/ 21 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	39/210 (18.6)	NE (NE , NE)	0/201 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Asia	19/ 72 (26.4)	NE (NE , NE)	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Australasia	7/ 34 (20.6)	NE (NE , NE)	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Rest of the World	6/ 16 (37.5)	NE (0.0, NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Liver lesions							1.0000
Yes	9/ 43 (20.9)	NE (NE , NE)	0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
No	65/301 (21.6)	NE (NE , NE)	0/303 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Lung lesions							0.9997
Yes	24/ 80 (30.0)	NE (NE , NE)	0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
No	50/264 (18.9)	NE (NE , NE)	0/262 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
First-line chemotherapy regimen							1.0000
Gemcitabine+Cisplatin	40/182 (22.0)	NE (NE , NE)	0/204 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin	28/142 (19.7)	NE (NE , NE)	0/119 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	6/ 20 (30.0)	NE (0.5, NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Creatinine Clearance							0.9999
<60mL/min	39/166 (23.5)	NE (NE , NE)	0/147 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>=60mL/min	35/177 (19.8)	NE (NE , NE)	0/192 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Infusion-Related Reaction (IRR) of CTCAB >=3 until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)			BSC (N=345)			Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]		n/ N (%)	Median (95% CI)[1]		Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)									0.9987
CR or PR	3/250 (1.2)	NE (NE , NE)		0/248 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
SD	0/ 94 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 97 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									0.9999
Visceral	1/186 (0.5)	NE (NE , NE)		0/188 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Non-Visceral	2/158 (1.3)	NE (NE , NE)		0/157 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Age									1.0000
<65 years	1/129 (0.8)	NE (NE , NE)		0/106 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
>=65 years	2/215 (0.9)	NE (NE , NE)		0/239 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Gender									1.0000
Male	2/260 (0.8)	NE (NE , NE)		0/271 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Female	1/ 84 (1.2)	NE (NE , NE)		0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Race									1.0000
White	3/229 (1.3)	NE (NE , NE)		0/233 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Asian	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Other	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 31 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
ECOG Performance Status									0.9987
0	3/210 (1.4)	NE (NE , NE)		0/206 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
>=1	0/134 (0.0)	NE (NE , NE)		0/139 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
PD-L1 Status									1.0000
Positive	2/187 (1.1)	NE (NE , NE)		0/167 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Negative	1/137 (0.7)	NE (NE , NE)		0/131 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Unknown	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Geographic Region									1.0000
North America	0/ 12 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 21 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Europe	2/210 (1.0)	NE (NE , NE)		0/201 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Asia	0/ 72 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Australasia	0/ 34 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Rest of the World	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)		0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Liver lesions									0.9990
Yes	0/ 43 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
No	3/301 (1.0)	NE (NE , NE)		0/303 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Lung lesions									0.9988
Yes	0/ 80 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
No	3/264 (1.1)	NE (NE , NE)		0/262 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
First-line chemotherapy regimen									1.0000
Gemcitabine+Cisplatin	1/182 (0.5)	NE (NE , NE)		0/204 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin	2/142 (1.4)	NE (NE , NE)		0/119 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Creatinine Clearance									0.9984
<60mL/min	3/166 (1.8)	NE (NE , NE)		0/147 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
>=60mL/min	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)		0/192 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Serious Infusion-Related Reaction (IRR) until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)			BSC (N=345)			Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]		n/ N (%)	Median (95% CI)[1]		Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)									
CR or PR	4/250 (1.6)	NE (NE , NE)		0/248 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	0.9985
SD	0/ 94 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 97 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									
Visceral	1/186 (0.5)	NE (NE , NE)		0/188 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	0.9998
Non-Visceral	3/2158 (1.9)	NE (NE , NE)		0/157 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Age									
<65 years	1/129 (0.8)	NE (NE , NE)		0/106 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	0.9999
>=65 years	3/215 (1.4)	NE (NE , NE)		0/239 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Gender									
Male	3/260 (1.2)	NE (NE , NE)		0/271 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	1.0000
Female	1/ 84 (1.2)	NE (NE , NE)		0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Race									
White	4/229 (1.7)	NE (NE , NE)		0/233 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	1.0000
Asian	0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 81 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Other	0/ 41 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 31 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
ECOG Performance Status									
0	3/210 (1.4)	NE (NE , NE)		0/206 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	0.9999
>=1	1/134 (0.7)	NE (NE , NE)		0/139 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
PD-L1 Status									
Positive	4/187 (2.1)	NE (NE , NE)		0/167 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	1.0000
Negative	0/137 (0.0)	NE (NE , NE)		0/131 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Unknown	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 47 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Geographic Region									
North America	0/ 12 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 21 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	1.0000
Europe	3/210 (1.4)	NE (NE , NE)		0/201 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Asia	0/ 72 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 74 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Australasia	0/ 34 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Rest of the World	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)		0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Liver lesions									
Yes	0/ 43 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 42 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	0.9989
No	4/301 (1.3)	NE (NE , NE)		0/303 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Lung lesions									
Yes	0/ 80 (0.0)	NE (NE , NE)		0/ 83 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	0.9986
No	4/264 (1.5)	NE (NE , NE)		0/262 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
First-line chemotherapy regimen									
Gemcitabine+Cisplatin	1/182 (0.5)	NE (NE , NE)		0/204 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	1.0000
Gemcitabine+Carboplatin	2/142 (1.4)	NE (NE , NE)		0/119 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)		0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	
Creatinine Clearance									
<60mL/min	2/166 (1.2)	NE (NE , NE)		0/147 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	1.0000
>=60mL/min	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)		0/192 (0.0)	NE (NE , NE)		NE	NE	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

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

Protocol B9991001
 JAVELIN Bladder 100 - (Cutoff Date: 21OCT2019)
 Overall study population
 Analysis of Incidence and Time to First Event of progression of the underlying disease until 90 days after end of treatment - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	Avelumab+BSC (N=344)			BSC (N=345)			Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]		n/ N (%)	Median (95% CI)[1]		Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Best response to first-line chemotherapy (IRT)									
CR or PR	24/250 (9.6)	NE (NE , NE)		43/248 (17.3)	NE (26.0, NE)		0.47 (0.29, 0.78)	0.0029	0.3876
SD	16/ 94 (17.0)	NE (NE , NE)		19/ 97 (19.6)	19.6 (19.6, NE)		0.71 (0.36, 1.38)	0.3098	
Metastatic disease site at the time of initiating first-line chemotherapy (IRT)									
Visceral	24/186 (12.9)	NE (NE , NE)		34/188 (18.1)	NE (26.0, NE)		0.60 (0.35, 1.01)	0.0530	0.5989
Non-Visceral	16/158 (10.1)	NE (NE , NE)		28/157 (17.8)	NE (NE , NE)		0.49 (0.26, 0.91)	0.0216	
Age									
<65 years	17/129 (13.2)	NE (NE , NE)		17/106 (16.0)	26.0 (26.0, NE)		0.74 (0.37, 1.45)	0.3744	0.3015
>=65 years	23/215 (10.7)	NE (NE , NE)		45/239 (18.8)	NE (NE , NE)		0.46 (0.28, 0.77)	0.0023	
Gender									
Male	28/260 (10.8)	NE (NE , NE)		55/271 (20.3)	NE (26.0, NE)		0.43 (0.27, 0.68)	0.0002	0.0330
Female	12/ 84 (14.3)	NE (NE , NE)		7/ 74 (9.5)	NE (NE , NE)		1.45 (0.57, 3.69)	0.4317	
Race									
White	26/229 (11.4)	NE (NE , NE)		55/233 (23.6)	NE (19.6, NE)		0.41 (0.25, 0.65)	0.0001	0.0110
Asian	13/ 74 (17.6)	NE (NE , NE)		5/ 81 (6.2)	NE (NE , NE)		2.45 (0.86, 6.95)	0.0827	
Other	1/ 41 (2.4)	NE (NE , NE)		2/ 31 (6.5)	NE (NE , NE)		0.37 (0.03, 4.09)	0.3980	
ECOG Performance Status									
0	18/210 (8.6)	NE (NE , NE)		31/206 (15.0)	NE (26.0, NE)		0.46 (0.26, 0.84)	0.0089	0.4860
>=1	22/134 (16.4)	NE (NE , NE)		31/139 (22.3)	NE (19.6, NE)		0.64 (0.37, 1.10)	0.1029	
PD-L1 Status									
Positive	15/187 (8.0)	NE (NE , NE)		31/167 (18.6)	NE (26.0, NE)		0.38 (0.20, 0.70)	0.0014	0.1771
Negative	25/137 (18.2)	NE (NE , NE)		24/131 (18.3)	NE (19.6, NE)		0.83 (0.47, 1.46)	0.5073	
Unknown	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)		7/ 47 (14.9)	NE (10.8, NE)		NE	NE	
Geographic Region									
North America	0/ 12 (0.0)	NE (NE , NE)		3/ 21 (14.3)	NE (10.3, NE)		NE	NE	0.0589
Europe	18/210 (8.6)	NE (NE , NE)		41/201 (20.4)	NE (19.6, NE)		0.36 (0.21, 0.63)	0.0002	
Asia	13/ 72 (18.1)	NE (NE , NE)		5/ 74 (6.8)	NE (NE , NE)		2.30 (0.81, 6.54)	0.1065	
Australasia	7/ 34 (20.6)	NE (NE , NE)		9/ 35 (25.7)	26.0 (8.8, 26.0)		0.65 (0.24, 1.77)	0.3929	
Rest of the World	2/ 16 (12.5)	NE (6.4, NE)		4/ 14 (28.6)	NE (3.4, NE)		0.35 (0.06, 1.98)	0.2188	
Liver lesions									
Yes	11/ 43 (25.6)	NE (15.2, NE)		8/ 42 (19.0)	NE (10.3, NE)		1.16 (0.46, 2.91)	0.7537	0.0602
No	29/301 (9.6)	NE (NE , NE)		54/303 (17.8)	NE (26.0, NE)		0.46 (0.29, 0.72)	0.0005	
Lung lesions									
Yes	8/ 80 (10.0)	NE (NE , NE)		12/ 83 (14.5)	NE (NE , NE)		0.61 (0.25, 1.49)	0.2720	0.9395
No	32/264 (12.1)	NE (NE , NE)		50/262 (19.1)	NE (26.0, NE)		0.54 (0.34, 0.84)	0.0055	
First-line chemotherapy regimen									
Gemcitabine+Cisplatin	19/182 (10.4)	NE (NE , NE)		35/204 (17.2)	NE (26.0, NE)		0.50 (0.28, 0.88)	0.0137	0.8356
Gemcitabine+Carboplatin	19/142 (13.4)	NE (NE , NE)		24/119 (20.2)	NE (19.6, NE)		0.55 (0.30, 1.01)	0.0512	
Gemcitabine+Carboplatin+Cisplatin	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)		2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)		1.03 (0.14, 7.30)	0.9784	
Creatinine Clearance									
<60mL/min	23/166 (13.9)	NE (NE , NE)		29/147 (19.7)	NE (19.6, NE)		0.59 (0.34, 1.02)	0.0582	0.6757
>=60mL/min	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)		33/192 (17.2)	NE (26.0, NE)		0.47 (0.26, 0.84)	0.0096	

Analysis based on Adverse Events occurring on or after start of treatment until 90 days after end of treatment.
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
 [2] Cox proportional hazard model used.
 [3] 2-sided Log-rank test is used.
 [4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.