

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 4 B

Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	72
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	75
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	75
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	76
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	76

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	76
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	76
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	77
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	77
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	79
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	80
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	80
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	81
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	81
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	82
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	83
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	84
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	85
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	92
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	96
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	96
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	130
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	133
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch das IRF – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen.....	151
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.5	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	216
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	220
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	220
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	231
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	231
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	231
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	232
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	233
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	233
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	234

4.7 Referenzliste.....	235
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	246
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	258
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	264
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	267
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weiter Untersuchungen.....	401
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	470

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (weitere Untersuchung)	22
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Hauptanalyse.....	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Sensitivitätsanalyse..	23
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (RCT).....	34
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (weitere Untersuchungen)	36
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Hauptanalyse.....	38
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Sensitivitätsanalyse..	40
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	77
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	77
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	78
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	79
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	81
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	81
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Hauptanalyse)	90
Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)	91
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Hauptanalyse)	94
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)	94
Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen	95
Tabelle 4-36 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien (Hauptanalyse) – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien - Erweiterter Studienpool (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen	112

Tabelle 4-40: Datenschnitte in Studie IMvigor210.....	119
Tabelle 4-41 Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Studie IMvigor210 und den Patienten der Carbo/Gem Vergleichsstudien der Hauptanalyse	127
Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien auf Studienebene – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt OS – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt OS aus IMvigor210 (ITT).....	138
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt OS aus Carbo/Gem-Vergleichsstudien	139
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate (IRF) – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (IRF) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT)	149
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Komplettes Ansprechen (IRF) aus IMvigor210 (ITT)	149
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Partielles Ansprechen (IRF) aus IMvigor210 (ITT).....	150
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (INV) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT)	150
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts DOR.....	151
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt DOR – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt DOR (IRF) aus IMvigor210.....	153
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt DOR (INV) aus IMvigor210.....	154
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (IRF) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT).....	157
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt PFS (INV) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT)	158
Tabelle 4-62 Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte	159
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	162
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE jeglichen Grades aus Kohorte 1, IMvigor210	163

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt UE des Grades ≥ 3 aus Kohorte 1, IMvigor210	164
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus Kohorte 1, IMvigor210	165
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) aus Kohorte 1, IMvigor210	166
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – weitere Untersuchungen	167
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Endokrine Erkrankungen.....	169
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen – weitere Untersuchungen	170
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Gefäßerkrankungen– weitere Untersuchungen	171
Tabelle 4-72: Theoretische Inzidenzen aus IMvigor210, die im Vergleich mit Ergebnissen aus Bellmunt 2001 zu nicht signifikanten Unterschieden führen	174
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus IMvigor210 (ITT)	209
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrates (IRF) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 (auswertbare Patienten).....	211
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Endpunkt DOR (IRF) aus IMvigor210 (ITT)	212
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS (IRF) aus IMvigor210 (ITT).....	213
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse UE aus IMvigor210 (Sicherheitspopulation, Datenschnitt 04. Juli 2016).....	214
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt 1-Jahres-Überleben aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen	218
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen	220
Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene im historischen Vergleich, Ergebnisse der Hauptanalyse (Wahrscheinlichkeit für alle Endpunkte: „Anhaltspunkt“).....	228
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	231
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMvigor210.....	402
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Baitar 2011	422
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bamias 2006	426
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bamias 2007	430
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2001	434
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carles 2000.....	438

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie De Santis 2012.....	442
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dogliotti 2007.....	446
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Helke 2006.....	450
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Linardou 2004	454
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nogué-Aliguer 2003	458
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shannon 2001	462
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Xu 2007	466
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMvigor210	471

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	75
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab	88
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Hauptanalyse)	89
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)	91
Abbildung 8: Geplantes Design der IMvigor210-Studie	115
Abbildung 9: Historische Vergleiche für Endpunkt OS (DCO IMvigor210: 04. Juli 2016) .	140
Abbildung 10: Historische Vergleiche für Endpunkt OS, Sensitivitätsanalyse (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	141
Abbildung 11: Historische Vergleiche für 1-Jahres-Überlebensrate (DCO IMvigor210: 04. Juli 2016)	142
Abbildung 12 Historische Vergleiche für 1-Jahres-Überlebensrate (DCO IMvigor210: 04. Juli 2016)	143
Abbildung 13: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Behandlungsabbruch wegen UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	175
Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Behandlungsabbruch wegen UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	175
Abbildung 15: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Grad 5UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	176
Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Grad 5 UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	176
Abbildung 17: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Alopezie, Grad 1-2“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	177
Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Alopezie, Grad 1-2“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	178
Abbildung 19: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „ALT erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	178

Abbildung 20: Sensitivitätsanalyse, für Endpunkt Verträglichkeit: „ALT erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	179
Abbildung 21: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Anämie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	180
Abbildung 22: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Anämie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	180
Abbildung 23: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Asthenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	181
Abbildung 24: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Asthenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	181
Abbildung 25: Historische Vergleiche für Endpunkt Verträglichkeit: „Diarrhoe, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	182
Abbildung 26: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Diarrhoe, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	182
Abbildung 27: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Erbrechen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	183
Abbildung 28: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Erbrechen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	183
Abbildung 29: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ermüdung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	184
Abbildung 30: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ermüdung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	184
Abbildung 31: Hauptanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit: „Febrile Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	185
Abbildung 32: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Febrile Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	185
Abbildung 33: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Fieber, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	186
Abbildung 34: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Fieber, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	186
Abbildung 35: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Granulozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	187
Abbildung 36: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hämaturie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	188
Abbildung 37: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hämaturie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	188
Abbildung 38: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hypertonus, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	189
Abbildung 39: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hypertonus, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	189

Abbildung 40: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Infektionen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	190
Abbildung 41: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Infektionen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	190
Abbildung 42: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Kreatinin erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	191
Abbildung 43: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Kreatinin erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	191
Abbildung 44: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lebertoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	192
Abbildung 45: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lebertoxizität, Grad 3- 4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	192
Abbildung 46: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lethargie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	193
Abbildung 47: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lethargie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	193
Abbildung 48: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Leukopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	194
Abbildung 49: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Leukopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	194
Abbildung 50: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neurotoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	195
Abbildung 51: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neurotoxizität, Grad 3- 4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	195
Abbildung 52: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	196
Abbildung 53: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	197
Abbildung 54: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „neutropenische Sepsis, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	197
Abbildung 55: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Nierenversagen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	198
Abbildung 56: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Nierenversagen, Grad 3- 4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	198
Abbildung 57: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Obstipation, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	199
Abbildung 58: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Obstipation, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	199
Abbildung 59: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ödeme, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	200

Abbildung 60: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ödeme, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	201
Abbildung 61: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Periphere Neuropathie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	201
Abbildung 62: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Periphere Neuropathie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	202
Abbildung 63: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schleimhautentzündung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	202
Abbildung 64: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schleimhautentzündung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	203
Abbildung 65: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schmerzen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	203
Abbildung 66: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schmerzen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	204
Abbildung 67: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Thrombozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	205
Abbildung 68: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Thrombozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	205
Abbildung 69: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Übelkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	206
Abbildung 70: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Übelkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016).....	206
Abbildung 71: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Überempfindlichkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	207
Abbildung 72: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Überempfindlichkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)	207
Abbildung 73: Zeitraum des Patienteneinschlusses (Kohorte 1)	223
Abbildung 74: Patientenfluss Kohorte 1 der Studie IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)	421
Abbildung 75: Patientenfluss der Studie Baitar 2011	425
Abbildung 76: Patientenfluss der Studie Bamias 2006	429
Abbildung 77: Patientenfluss der Studie Bamias 2007	433
Abbildung 78: Patientenfluss der Studie Bellmunt 2001	437
Abbildung 79: Patientenfluss der Studie Carles 2000.....	441
Abbildung 80: Patientenfluss der Studie De Santis 2012	445
Abbildung 81: Patientenfluss der Studie Dogliotti 2007	449
Abbildung 82: Patientenfluss der Studie Helke 2006	453
Abbildung 83: Patientenfluss der Studie Linardou 2004	457
Abbildung 84: Patientenfluss der Studie Nogué-Aliguer 2003.....	461

Abbildung 85: Patientenfluss der Studie Shannon 2001 465
Abbildung 86: Patientenfluss der Studie Xu 2007 469

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BCG	Bazillus Calmette-Guérin
BL	Baseline
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
Carbo/Gem	Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Gemcitabin
CD	Cluster of Differentiation
CHO	Chinese Hamster Ovary
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4)
dB	Decibel
DCO	Datenschnitt (Data Cut-off)
DCR	Disease Control Rate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	European Society for Medical Oncology
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FU	Nachverfolgung (Follow-up)

GC	Gemcitabin
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
IC	Tumor-infiltrierende Immunzellen (Tumor-infiltrating Immune Cells)
ICH E	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Topic E
INN	International Non-proprietary Name
INV	Prüfarzt (Investigator)
IRF	Unabhängige Bewertungseinrichtung (Independent Review Facility)
iRR	inverses relatives Risiko
ITT	Intention To Treat
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
M	männlich
M-CAVI	Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin (Kombinationstherapie)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N, n	Anzahl der Patienten
NCI	National Cancer Institute
n.e.	not estimable
NNR	Nebennierenrinde
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
NYHA	New York Heart Association
OL	Oberes Limit des Konfidenzintervalls
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Death
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
PT/LLT	Preferred Term/Lowest Level Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCC	Übergangszellkarzinom (Transitional Cell Carcinoma)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs
TTOR	Time to Onset of Response
TTP	Time To Progression
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UL	Unteres Limit des Konfidenzintervalls
VerfO	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschusses)
W	weiblich
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 0)
- 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

Besteht für die Behandlung mit Atezolizumab (Tecentriq®) als Erstlinien-Monotherapie in der zugelassenen Dosierung im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Carboplatin plus Gemcitabin (Carbo/Gem)?

Unter dem Begriff „Erstlinientherapie“ wird dabei die erste systemische Arzneimitteltherapie im aufgrund des lokalen Fortschreitens und/oder des Vorliegens von Metastasen als unheilbar angesehenen Tumorstadium verstanden. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Behandlung mit kurativer Intention wird grundsätzlich nicht als Therapielinie im Sinne dieser Definition angesehen, es sei denn, der Progress tritt nach weniger als 12 Monaten therapiefreiem Intervall auf. In diesem Fall ist die (neo-) adjuvante Therapie retrospektiv als Erstlinienbehandlung anzusehen, da zum Zeitpunkt der Operation mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bereits okkulte Metastasen oder eine R1-Resektion vorgelegen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie in Modul 3 (Abschnitt 3.1) beschrieben, gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab keine zVT, die in allen Punkten die Anforderungen des G-BA erfüllt. Die Behandlung mit der Kombination Carbo/Gem wird in allen einschlägigen Leitlinien empfohlen und stellt den internationalen Behandlungsstandard dar. Der G-BA hat im Rahmen einer Beratung empfohlen, Carbo/Gem als zVT zu diskutieren [1, 2]. Unter Berücksichtigung der in Modul 3 aufgeführten Gründe wurde Carbo/Gem für das vorliegende Dossier als zVT gewählt.

Identifikation von Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel

Zur Identifikation von relevanter Evidenz für Atezolizumab wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt und in Studienregistern nach relevanten Studien gesucht (randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen). Die Selektion der für die Bewertung relevanten Untersuchungen erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander entsprechend der in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Bei der Recherche für Atezolizumab zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit auf der Kohorte 1 der interventionellen, prospektiv geplanten einarmigen Studie IMvigor210 (NCT02951767) beruht.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet auf Basis eines historischen (nicht-adjustierten

indirekten) Vergleichs dieser Studie mit prospektiven klinischen Studien, in denen die Kombinationsbehandlung mit Carbo/Gem eingesetzt wurde. Der Vergleich wurde auf Basis der Endpunktkategorien Mortalität und Verträglichkeit durchgeführt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde das mediane OS der Patienten im Anwendungsgebiet aus allen relevanten Studien (Studienpools: Haupt- und Sensitivitätsanalyse) extrahiert und einzeln dem medianen OS der IMvigor210 gegenübergestellt. Zusätzlich wurden Hazard Ratios auf Basis des Quotienten der medianen Gesamtüberleben geschätzt. Des Weiteren wurden für jede Studie aus der Stichprobengröße (n) und den Events an Todesfällen 1-Jahres-Überlebensraten berechnet und ein relatives Risiko auf Basis der gepoolten Events und Stichprobengrößen aller Studien gegenüber den Daten der IMvigor210 geschätzt. Für den Endpunkt Verträglichkeit wurden alle verfügbaren Events von unerwünschten Ereignissen (UE) aus den relevanten Studien extrahiert und mit derselben Methodik wie bei den 1-Jahres-Überlebensraten relative Risiken für jedes UE geschätzt.

Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung von Carbo/Gem-Studien für den historischen Vergleich und Selektion der relevanten Evidenz

Zur Identifikation von Untersuchungen, die sich potenziell für einen historischen Vergleich eignen, wurden eine weitere bibliografische Recherche und eine Suche in Studienregistern nach relevanten Untersuchungen zur zVT im Anwendungsgebiet durchgeführt. Die Selektion der für die Bewertung relevanten Evidenz zu den zVTs erfolgte wieder durch zwei Reviewer unabhängig voneinander, entsprechend der in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien.

Für die Nutzenbewertung wurden zwei Studienpools (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse) gebildet. Die Hauptanalyse vergleicht die Ergebnisse der Kohorte 1 von IMvigor210 mit publizierten Daten von Carbo/Gem behandelten Patienten, die explizit als nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet galten. Die Hauptanalyse ist die für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Auswertung. Neben den in die Hauptanalyse eingeschlossenen Studien existieren in der Literatur Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carbo/Gem, bei welchen die Studienpopulationen nicht eindeutig als ungeeignet für eine Cisplatin-basierte Therapie beschrieben wurden. Dieses Patientenkollektiv ist prognostisch günstiger und weist eine bessere Nierenfunktion als die Patientenpopulation der Hauptanalyse auf. Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu prüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die alle prospektiven klinischen Studien umfasst, in denen Patienten eine Erstlinientherapie mit Carbo/Gem erhalten hatten.

Im Übrigen waren die beiden Studienpools folgendermaßen aufgebaut:

1. In der Hauptanalyse wurden die Ergebnisse der Studie IMvigor210 mit denen von fünf prospektiven klinischen Studien verglichen, deren Studienpopulationen mit dem Anwendungsgebiet von Atezolizumab übereinstimmen, d. h. in denen die Patienten explizit nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung in Frage kommen (Bamias et al.

2007 [3]; Bellmunt et al. 2001 [4]; Carles et al. 2000 [5]; De Santis et al. 2012 [6]; Linardou et al. 2004 [7]). In diesen Pool wurden alle Studien aufgenommen, in denen entweder die Konsensuskriterien der Nichteignung für Cisplatin nach Galsky et al. [8] (Galsky-Kriterium) für den Patienteneinschluss angelegt wurden, die Autoren in den Publikationen ihre Patienten selbst als nicht geeignet für eine cisplatinbasierte Chemotherapie definiert hatten (die Begriffe „unfit“ bzw. „ineligible“ für Cisplatin zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden im Text explizit genannt), oder alle Patienten mindestens ein Galsky-Kriterium erfüllten (Galsky-Kriterien: Reduzierter Allgemeinzustand mit ECOG Performance-Status (ECOG-PS) ≥ 2 oder Karnofsky zwischen 60% und 70%; Kreatinin-clearance < 60 ml/min; audiometrischer Hörverlust CTCAE Grad ≥ 2 ; periphere Neuropathie CTCAE Grad ≥ 2 ; Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III).

2. In die Sensitivitätsanalyse wurden alle Studien eingeschlossen, in denen überhaupt eine Erstlinien-Chemotherapie mit Carbo/Gem bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC verabreicht wurde. Insgesamt liegen der Sensitivitätsanalyse 12 Studien zugrunde; zusätzlich zu den fünf Studien der Hauptanalyse sind dies sieben weitere Untersuchungen (Baitar et al. 2011 [9]; Bamias et al. 2006 [10]; Dogliotti et al. 2007 [11]; Helke et al. 2006 [12]; Nogué-Aliguer et al. 2003 [13]; Shannon et al. 2001 [14]; Xu et al. 2007 [15]). Diese Sensitivitätsanalyse wurde vorgenommen, da die Erstlinienbehandlung mit Carbo/Gem eine weniger wirksame, aber besser verträgliche Alternative zum Behandlungsstandard Cisplatin/Gemcitabin [16] darstellt. Es ist daher davon auszugehen, dass zumindest bei einem Teil der Patienten der Studien aus der Sensitivitätsanalyse Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-Therapie bestanden, auch wenn dies in den Publikationen nicht ausdrücklich erwähnt wurde.

Durch die getrennte Auswertung der fünf Studien in der Hauptanalyse und aller 12 Studien in der Sensitivitätsanalyse wird eine umfassende und differenzierte Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Carbo/Gem sichergestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (weitere Untersuchung)

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	Retrospektive klinische Studien Tierexperimentelle Studien Case Reports/Fallserien Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Review Artikel Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Hauptanalyse

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Karzinome oder Stadien • Patienten <18 Jahre

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
		Erkrankung erhalten haben		
Intervention	E2	Einsatz der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin gemäß der in anderen Anwendungsgebieten zugelassenen Dosierung	A2	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Interventionen • Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive klinische Studien • Tierexperimentelle Studien • Case Reports/Fallserien • Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Review Artikel • Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Sensitivitätsanalyse

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Karzinome oder Stadien • Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Einsatz der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin gemäß der in anderen Anwendungsgebieten zugelassenen Dosierung	A2	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Interventionen • Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit? 	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive klinische Studien • Tierexperimentelle Studien • Case Reports/Fallserien • Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Review Artikel • Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, Studienprotokolle, Studienregistereinträge, Vollpublikationen und weiteren Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung.

Für den zu bewertenden Wirkstoff liegt im gegenständlichen Anwendungsgebiet derzeit eine einarmige, prospektiv geplante Interventionsstudie vor (IMvigor210). Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT wird daher im vorliegenden Dossier über einen historischen Vergleich geführt.

Die Studien für den Vergleich mit der zVT Carbo/Gem wurden in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. In der Hauptanalyse ist eine der fünf eingeschlossenen Studien eine randomisierte kontrollierte Studie. In der Sensitivitätsanalyse sind zwei der zwölf Studien randomisiert und kontrolliert. Die restlichen Studien (Hauptanalyse: vier Studien und Sensitivitätsanalyse: zehn Studien) sind einarmige prospektiv geplante Interventionsstudien. Für den historischen Vergleich werden folglich nur einzelne Studienarme mit den geeigneten Interventionen herangezogen. Vor diesem Hintergrund sind detaillierte Angaben zu Randomisierung, Fallzahlschätzung, Verblindung etc. in der

Anwendung des CONSORT-Statements [17] nicht möglich. Zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien werden daher in diesem Fall die Items des TREND-Statements [18] verwendet (siehe Anhang 4-E).

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) der im Dossier präsentierten RCT wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien erfolgte nicht, da bei diesen Studien grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss. Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens anhand der Studie IMvigor210 zu Atezolizumab lagen die Studienprotokolle sowie die Studienberichte zur Primäranalyse für den Endpunkt ORR (Datenschnitt 14. September 2015) [19] und Berichte zu weiteren Datenschnitten (5. Mai 2015 [20], 14. März 2016 [21] und 4. Juli 2016 [22]) sowie eine Publikation (Rosenberg et al. 2016 [23]) vor.

Die Angaben zu den Studien im historischen Vergleich wurden den jeweiligen Publikationen entnommen [3-7, 9-15].

Folgende Auswertungen lagen für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Anwendungsgebiet vor:

1) OS:

- Darstellung der Ergebnisse zum OS in der Studie IMvigor210.
- Historischer Vergleich der Studie IMvigor210 mit vier der fünf Studien der Hauptanalyse; eine Studie des Pools der Hauptanalyse (Bellmunt et al. 2001 [4]) berichtete keine verwertbaren Daten zum OS.
- Historischer Vergleich der Studie IMvigor210 mit neun der 12 Studien der Sensitivitätsanalyse. Für die Studien Bellmunt et al. 2001 [4]; Dogliotti et al. 2007 [11] und Nogué-Aliguer et al. 2003 [13] lagen keine Ergebnisse für den Endpunkt OS vor, diese Studien gingen somit nicht in den Vergleich ein.

2) Morbidität:

- Darstellung von objektiver Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration Of Response, DOR) und progressionsfreiem Überleben (Progression Free Survival, PFS) in der Studie IMvigor210.

3) Verträglichkeit

- Komplette Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte in der Studie IMvigor210 einschließlich der für die Krebsimmuntherapie typischen Nebenwirkungen.
- Historischer Vergleich der Studie IMvigor210 mit den fünf Studien der Hauptanalyse bezüglich aller in mindestens einer der Publikationen berichteten Verträglichkeitsendpunkte.
- Historischer Vergleich der Studie IMvigor210 mit den 12 Studien der Sensitivitätsanalyse bezüglich aller in mindestens einer der Publikationen berichteten Verträglichkeitsendpunkte.

Eine detaillierte Darstellung der Datenquellen pro Endpunkt befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3 (Tabelle 4-43).

Für die Ableitung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet von Atezolizumab wird die Hauptanalyse des historischen Vergleichs als die maßgebliche Analyse angesehen.

Der Zusatznutzen von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT Carbo/Gem stellt sich dabei wie folgt dar:

Gesamtüberleben

Ergebnisse zur Verlängerung des OS aus IMvigor210

In der Zielpopulation von Atezolizumab (Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie in Frage kommen) wurde eine Verbesserung des OS, wie sie in IMvigor210 gezeigt werden konnte, unter Carbo/Gem bisher noch nicht beobachtet. Das mediane OS lag in der Studie IMvigor210 zum letzten ausgewerteten Datenschnitt in der Gesamtpopulation bei 15,9 Monaten (95% KI: [10,4 Monate; n.e.]). Dieses OS liegt um ca. 6 Monate (oder 60%) erheblich über Werten, die unter der Chemotherapie mit Carbo/Gem zu erwarten sind [24]. Die Daten zeigen, dass Patienten, die auf die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab ansprechen, nachhaltig von dieser Behandlung profitieren.

Bezüglich des OS gab es in IMvigor210 keine relevanten Subgruppeneffekte; insbesondere übte die PD-L1-Expression auf den Immunzellen im Tumormilieu keinen Einfluss auf das OS unter der Therapie mit Atezolizumab aus.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

Gegenüber den in die Hauptanalyse eingeschlossenen Studien lag die Hazard Ratio (HR) zwischen 0,45 (95%-KI: [0,30; 0,67]) und 0,63 (95%-KI [0,31; 1,27]). Der Unterschied war gegenüber zwei der vier eingeschlossenen Studien statistisch signifikant ($p < 0,001$). Im Vergleich zur relevantesten und umfangreichsten Studie mit dem höchsten Evidenzgrad (EORTC-Studie 30986 [6]) ergibt sich eine HR von 0,58 (95% KI: [0,43; 0,80]).

Auch die gepoolte Analyse der Landmark 1-Jahres-Überlebensrate unterstützt das deutlich verbesserte OS unter Atezolizumab in der Hauptanalyse des historischen Vergleichs. Das inverse relative Risiko (iRR) beträgt hier 0,58 (95% KI: [0,46; 0,74]).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse stützen mit HR von 0,21 (95%-KI: [0,13; 0,34]) bis 1,03 (95%-KI: [0,67; 1,57]) im OS und einer iRR von 0,72 (95% KI: [0,60; 0,88]) bei der 1-Jahres-Überlebensrate die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Insgesamt ist im historischen Vergleich ein konsistenter Vorteil von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem im Endpunkt Gesamtüberleben zu konstatieren.

Morbidität

Die Endpunkte ORR, DOR und PFS wurden im historischen Vergleich nicht berücksichtigt. Diese Endpunkte beinhalten eine Bewertung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Facilities (IRF) mit evtl. studienspezifischen Adaptionen. Ein Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zVT in diesen Endpunkten auf Basis von publizierten Daten ohne Kenntnis der Unterschiede ist nicht adäquat, weil die Kriterien für die Bewertung der zugrunde liegenden Befunde in den Publikationen nicht hinreichend beschrieben werden. Daher wurde auf die Einbeziehung bildgebungsbasierter Wirksamkeitsendpunkte in den historischen Vergleich verzichtet.

In der Studie IMvigor210 zeigten 22,7% (IRF bewertet) bzw. 25,2% (Prüfarzt bewertet) der Patienten ein objektives Ansprechen auf die Behandlung mit Atezolizumab gemäß RECIST v1.1. Dieses Ansprechen war langanhaltend: Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 4. Juli 2016 waren noch 70,4% der Patienten in Response, d. h. die mediane DOR war, bei einem unteren Konfidenzintervall von 14,1 Monaten, noch nicht erreicht.

Verträglichkeit

Ergebnisse der Verträglichkeit aus IMvigor210

Die in IMvigor210 beobachteten Inzidenzen der Gesamt-UE, SUE, UE \geq Grad 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie wie Carbo/Gem. Im Übrigen entsprechen sie den für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Inzidenzen und den Ergebnissen von Studien zur Anwendung von Atezolizumab in anderen Indikationen [25-28]. UE, die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen, traten in IMvigor210 mit den für eine Krebsimmuntherapie zu erwartenden Inzidenzen auf. Die hier beobachteten Inzidenzen einzelner spezifischer Verträglichkeitsendpunkte entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind vergleichbar mit den bislang durchgeführten randomisierten kontrollierten mehrarmigen Studien wie z.B. der Studie GO28915 (OAK, Indikation NSCLC). In der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 sind keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten. Insgesamt entsprechen die unter der Behandlung mit

Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen UE dem bekannt guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

In den berichteten Verträglichkeitsendpunkten zu den UE Grad ≥ 3 fand sich ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem. Die Behandlung wurde nur etwa halb so häufig wegen eines UE abgebrochen (signifikanter Unterschied in der Hauptanalyse). Ausnahmslos alle signifikanten Unterschiede zur Verträglichkeit der Hauptanalyse fielen zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Klasseneffekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate (blutbildendes Knochenmark, Haarwurzeln) waren unter der Krebsimmuntherapie überhaupt nicht zu beobachten. Besonders stark ausgeprägt waren bei diesen Klasseneffekten die Unterschiede bezüglich der Zeichen von Hämatoxizität (Granulozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie); hier lagen jeweils Effekte mit einer Hazard Ratio unter 0,1 bei einem Signifikanzniveau $< 1\%$ vor (= dramatische Effekte gemäß IQWiG Methodenpapier [29]). Ebenfalls stark ausgeprägt zugunsten von Atezolizumab war der Effekt zu Alopezie mit einer Hazard Ratio von 0,04 bei einem p-Wert von 0,0203.

Insgesamt bestätigte die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Effekte zu Alopezie und einiger weiterer UE (Anämie, Asthenie) waren sogar so stark ausgeprägt, dass sie nach IQWiG Methodenpapier als dramatisch einzustufen sind [29].

Insgesamt zeigt auch der historische Vergleich das erheblich bessere Verträglichkeitsprofil der Atezolizumabtherapie gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem.

Subgruppenanalysen

Mit Subgruppenanalysen wird überprüft, ob sich der Therapieeffekt in einer Subgruppe vom Therapieeffekt in der Gesamtpopulation unterscheidet. Dies ist nur im Rahmen von kontrollierten Studien möglich. Für die Studien des historischen Vergleichs, der ausschließlich Studienarme gegenüberstellt, liegen für die relevanten Endpunkte dementsprechend keine verwertbaren Subgruppendaten von Atezolizumab im Vergleich zu Carbo/Gem vor. Im vorliegenden Dossier konnten daher für die Analysen des historischen Vergleichs keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Da es sich bei IMvigor210 um eine einarmige Studie handelt, wurden auch hier keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden für IMvigor210 lediglich deskriptiv die Ergebnisse bestimmter Subgruppen dargestellt. Hierfür werden die in den Studien präspezifizierten Subgruppen sowie die nach SGB V relevanten Subgruppen berücksichtigt.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Das in die historischen Vergleiche eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer Faktoren, prognostischer Faktoren und der Anwendung der zVT in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar. Eine

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie IMvigor210 deckt das in der Fachinformation angegebene Anwendungsgebiet ab. Als nicht-randomisierte vergleichende Studie erfüllt sie jedoch nicht die Kriterien, um die Anforderungen für die Aussagesicherheitskategorie „Hinweis“ für einen Zusatznutzen zu erfüllen. Aus methodischen Gründen ist daher nur ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen möglich.

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verringerung von Nebenwirkungen und/oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Die Daten aus IMvigor210 zeigen außerordentlich gute Ergebnisse bzgl. des OS von Patienten unter Atezolizumabtherapie, die sich im historischen Vergleich durch deutliche Hinweise auf ein verlängertes OS bestätigen. Dies gilt insbesondere im Vergleich zur Carbo/Gem-Studie mit dem größten Patientenkollektiv (EORTC-Studie 30986 [6]). Des Weiteren zeigt IMvigor210, dass ein Ansprechen auf die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab bei vielen Patienten langanhaltend ist. Insgesamt würden die Ergebnisse zum medianen OS eine Einstufung des Effekts als erheblich erlauben. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Effektschätzung ist ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gerechtfertigt.

Gleichzeitig ist die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab deutlich besser verträglich als die Chemotherapie mit Carbo/Gem, die den gegenwärtigen therapeutischen Standard darstellt. Typische Effekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate wie Haarwurzeln und blutbildendes Knochenmark kommen nicht vor, und die Krebsimmuntherapie-typischen Nebenwirkungen sind überwiegend leicht und gut kontrollierbar, was sich unter anderem in der signifikant niedrigeren Abbruchrate der Therapie wegen UE manifestiert. Stark bis dramatisch ausgeprägte Effekte im historischen Vergleich bezüglich der Alopezie und der hämatotoxischen Nebenwirkungen erlauben die Ableitung eines nicht quantifizierbaren, jedoch wahrscheinlich erheblichen, klinisch relevanten Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit (Aussagesicherheit: Anhaltspunkt).

In der Gesamtschau ergibt sich für Atezolizumab bei deutlich längerem OS und erheblich besserer Verträglichkeit mit zum Teil dramatischen Effekten gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Behandlung nicht geeignet sind, ein deutlicher patientenrelevanter Zusatznutzen, der unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Evidenz als **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** einzuschätzen ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Besteht für die Behandlung mit Atezolizumab als Erstlinien-Monotherapie in der zugelassenen Dosierung im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zVT Carbo/Gem?

Unter dem Begriff „Erstlinientherapie“ wird dabei die erste systemische Arzneimitteltherapie im aufgrund des lokalen Fortschreitens und/oder des Vorliegens von Metastasen als unheilbar angesehenen Tumorstadium verstanden. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Behandlung mit kurativer Intention wird grundsätzlich nicht als Therapielinie im Sinne dieser Definition angesehen, es sei denn, der Progress tritt nach weniger als 12 Monaten therapiefreiem Intervall auf. In diesem Fall ist die (neo-) adjuvante Therapie retrospektiv als Erstlinienbehandlung anzusehen, da zum Zeitpunkt der Operation mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bereits okkulte Metastasen oder eine R1-Resektion vorgelegen haben.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und noch keine systemische

Tumorthherapie im inoperablen (lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten) Setting erhalten haben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC. Für die Nutzenbewertung werden Studien verwendet, in denen Atezolizumab als Monotherapie gemäß den Angaben in der Fachinformation (1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös) verabreicht wurde [30].

Vergleichstherapie

Wie in Modul 3 (Abschnitt 3.1) beschrieben, gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab keine zVT, die in allen Punkten die Anforderungen des G-BA erfüllt. Die Behandlung mit der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin wird in allen einschlägigen Leitlinien empfohlen und stellt den internationalen Behandlungsstandard dar; sie wurde deshalb auch vom G-BA als Möglichkeit genannt und für das vorliegende Dossier als zVT festgelegt.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt berichten, der diesen Kategorien entspricht. Eine detaillierte Begründung für die Wahl der betrachteten Endpunkte, deren Patientenrelevanz und Validität befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Sowohl für Atezolizumab als auch für die zVT soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Kriterien für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien

Folgende Kriterien wurden beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (entsprechend Zulassung).
 - Bei der Operationalisierung der Untauglichkeit für eine Cisplatin-basierte Behandlung kamen die in der klinischen Literatur überwiegend angewendeten Konsensuskriterien zum Tragen (Galsky Kriterien [8], mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein):
 - Reduzierter Allgemeinzustand mit einem Performance-Status ECOG (WHO) ≥ 2 oder Karnofsky zwischen 60 und 70%
 - Kreatininclearance (gemessen oder berechnet) < 60 ml/min
 - ein audiometrischer Hörverlust \geq CTCAE Grad 2
 - eine periphere Neuropathie \geq CTCAE Grad 2
 - Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC.
- zVT: Einsatz der Wirkstoffe Carbo/Gem (entsprechend G-BA-Beratungsbeschluss 2015-B-129)
- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:
 - Mortalität
 - Morbidität

- Lebensqualität
- Verträglichkeit
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern wenn Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen
- Sprache: Es wurden nur Publikationen in folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch
- Studiendauer: Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab laut Fachinformation bis zum Verlust des klinischen Nutzens erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

In Tabelle 4-4 sind die bei der Studienrecherche für das zu bewertenden Arzneimittel angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien im Überblick zusammengefasst:

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (RCT)

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Carbo/Gem	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Retrospektive klinische Studien Tierexperimentelle Studien Case Reports/Fallserien Präklinische Studien
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Review Artikel Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E7	D, E, FR, SP, IT	A7	Andere Sprachen
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		

Kriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen

Folgende Kriterien wurden beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (entsprechend Zulassung).

- Bei der Operationalisierung der Untauglichkeit für eine Cisplatin-basierte Behandlung kamen die in der klinischen Literatur überwiegend angewendeten Konsensuskriterien zum Tragen (Galsky Kriterien [8], mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein):
 - Reduzierter Allgemeinzustand mit einem Performance-Status ECOG (WHO) ≥ 2 oder Karnofsky zwischen 60 und 70%
 - Kreatinin-clearance (gemessen oder berechnet) < 60 ml/min
 - ein audiometrischer Hörverlust \geq CTCAE Grad 2
 - eine periphere Neuropathie \geq CTCAE Grad 2
 - Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab als Monotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC.
- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 Verfo des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:
 - Mortalität
 - Morbidität
 - Lebensqualität
 - Verträglichkeit
- Studientyp: Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern wenn Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen
- Sprache: Es wurden nur Publikationen in folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch
- Studiendauer: Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab laut Fachinformation bis zum Verlust des klinischen Nutzens erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

In Tabelle 4-5 sind die bei der Studienrecherche für das zu bewertenden Arzneimittel angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien im Überblick zusammengefasst:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien mit Atezolizumab (weitere Untersuchungen)

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet UC	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	Retrospektive klinische Studien Tierexperimentelle Studien Case Reports/Fallserien Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Review Artikel Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

Kriterien für die Suche nach Studien für den historischen Vergleich (Hauptanalyse)

Für den historischen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich der Ergebnisse aus IMvigor210 (Kohorte 1) mit den Ergebnissen aus Chemotherapie-Studien mit Carbo/Gem wurden zunächst Studien aus systematischen Literaturrecherchen herangezogen, deren Studienpopulation dem Anwendungsgebiet von Atezolizumab entsprach, d. h. die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (entsprechend Zulassung).
 - Bei der Operationalisierung der Cisplatin-Ungeeignetheit kamen die in der klinischen Literatur ganz überwiegend angewendeten Konsensuskriterien zum Tragen. Im historischen Vergleich wurden Studien eingeschlossen, wenn im Titel, Abstract und/oder Volltext der Publikation ersichtlich war, dass *alle* Patienten *mindestens eines* der von Galsky et al. [8] genannten Kriterien erfüllten, oder wenn alle Patienten ausgeschlossen wurden, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären (wenn Autoren in den Publikationen ihre Patienten selbst als ungeeignet für eine cisplatinbasierte Chemotherapie definiert hatten (z.B. „unfit“ bzw. „ineligible“ für Cisplatin kam im Text direkt vor)).
- Intervention: Einsatz einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin als Erstlinien-Chemotherapie, Dosierung der Wirkstoffe gemäß der Zulassung in anderen Anwendungsgebieten.
- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:
 - Mortalität
 - Morbidität
 - Lebensqualität
 - Verträglichkeit
- Studientyp: Ein- oder mehrarmige prospektive klinische Studien mit einer Evidenzstufe, die zumindest der von IMvigor210 entspricht
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern wenn Synopse oder Studienbericht verfügbar; Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen
- Sprache: Es wurden nur Publikationen in folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Tabelle 4-6 zeigt die bei der Recherche nach Studien mit der Kombinationsbehandlung Carbo/Gem angewendeten Kriterien im Überblick:

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Hauptanalyse

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Karzinome oder Stadien • Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Einsatz der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin gemäß der in anderen Anwendungsgebieten zugelassenen Dosierung	A2	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Interventionen • Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive klinische Studien • Tierexperimentelle Studien • Case Reports/Fallserien • Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Review Artikel • Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

Kriterien für die Suche nach Studien für den historischen Vergleich (Sensitivitätsanalyse)

Um einen möglichst realistischen und umfassenden Vergleich mit der therapeutischen Realität im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland zu gewährleisten, wurde zusätzlich eine Analyse unter Einschluss von Studien durchgeführt, die wertvolle Daten liefern, jedoch ausschließlich wegen Nichterfüllung des Einschlusskriteriums E1 (explizite

Cisplatin-Untauglichkeit, Hauptanalyse) ausgeschlossen worden waren. Diese Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs ergibt sich aus drei Gründen:

- Die Konsensuskriterien von Galsky et al. [8] gibt es in dieser Form erst seit 2011, der weit überwiegende Teil der Studien mit Carbo/Gem wurde aber bereits vor diesem Zeitpunkt publiziert. Es ist also nicht auszuschließen, dass eine alleinige Berücksichtigung von Studien, die das Kriterium E1 vollumfänglich erfüllen, zu einer systematischen Nichtberücksichtigung älterer Studien - und damit zu einer entsprechenden Verzerrung - geführt hätte.
- Die Anwendung der Konsensuskriterien von Galsky et al. [8] bzw. analoger Entscheidungsgrundlagen zur Therapieentscheidung wird international nicht einheitlich gehandhabt.
- Da die Cisplatin-basierte Therapie unbestrittener „Goldstandard“ der Erstlinienbehandlung des UC ist, muss man unterstellen, dass beim Einschluss von Patienten in Studien mit Carboplatin-basierter Therapie deren Eignung für Cisplatin auch dann kritisch hinterfragt wurde, wenn dies (oder die Kriterien der Entscheidung) in der Publikation nicht ausdrücklich erwähnt wurde.

Zusammenfassend kamen für die Sensitivitätsanalyse damit die in Tabelle 4-7 genannten Kriterien zur Anwendung:

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nach Studien zur Erstlinientherapie mit einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin – Studien für die Sensitivitätsanalyse

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Karzinome oder Stadien • Patienten <18 Jahre
Intervention	E2	Einsatz der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin gemäß der in anderen Anwendungsgebieten zugelassenen Dosierung	A2	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Interventionen • Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe
Endpunkte	E3	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	A3	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E4	Randomisierte und nicht-randomisierte prospektive klinische Studien	A4	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive klinische Studien • Tierexperimentelle Studien • Case Reports/Fallserien • Präklinische Studien
Publikationstyp	E5	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Review Artikel • Conference Abstracts, Poster, Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind
Sprache	E6	D, E, FR, SP, IT	A6	Andere Sprachen
Studiendauer	E7	Keine Einschränkung		

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 0 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Recherche für Atezolizumab (RCT / weitere Untersuchungen)

Um RCT bzw. weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gegenständlichen Indikation zu identifizieren, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie in den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und Embase bestehen aus je drei Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter [31] verwendet, welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts ProQuest Dialog angepasst wurde. Für die Suche nach weiteren Untersuchungen zu Atezolizumab wurde auf einen Studienfilter verzichtet. Weitere Einschränkungen (z.B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

In den Cochrane-Datenbanken wurden ebenfalls nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, auf eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde verzichtet. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen. Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A (RCT und weitere Untersuchungen) dokumentiert.

Recherche für den historischen Vergleich (Hauptanalyse/Sensitivitätsanalyse)

Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie in den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt, um Studien für den historischen Vergleich mit der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem in der Indikation UC zu identifizieren.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach weiteren Studien in MEDLINE und Embase bestehen aus je zwei Blöcken: Intervention und Indikation, auf einen Studienfilter wurde verzichtet. Weitere Einschränkungen (z.B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

In den Cochrane-Datenbanken wurden ebenfalls die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, auf eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde ebenfalls verzichtet. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen. Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A (weitere Untersuchungen) dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Recherche für Atezolizumab (RCT / weitere Untersuchungen)

Die Suchen für RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt.

Es wurden jeweils zunächst alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels einzeln gesucht und die Trefferzahlen dokumentiert. Abschließend wurden nur

die Begriffe, welche Treffer erzielten, miteinander kombiniert und die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Da die Suchoberfläche von PharmNet.Bund nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchstrategie auf einmal auszuführen, wurden in diesem Fall mehrere Recherchen durchgeführt und die Ergebnisse abschließend miteinander abgeglichen, um Duplikate zu eliminieren. Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Da die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach RCT mit Atezolizumab keine speziellen Filter oder Suchbegriffe für RCT enthalten, wurden diese auch für die Suche nach weiteren Untersuchungen verwendet. Die Auswertung erfolgte jedoch getrennt und nach anderen Kriterien als bei der Suche nach RCT.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Recherche für den historischen Vergleich (Hauptanalyse/Sensitivitätsanalyse)

Für den historischen Vergleich mit der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem wurde ebenfalls eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt, um weitere Untersuchungen zu identifizieren. Da die verwendeten Studienregister mehrheitlich keine komplexen Suchstrategien zulassen, wurde jeweils nach Gemcitabin in Kombination mit der Indikation UC gesucht, auf eine weitere Einschränkung durch Carboplatin wurde verzichtet. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Da die Basic Search des Registers ICTRP keine Klammern erlaubt, wurde hier jeweils ein einzelner Begriff für die Intervention mit jeweils allen Begriffen für die Indikation gemäß der Publikation von Glanville et al. [32] miteinander verknüpft. Die jeweiligen Ergebnisse der vier unterschiedlichen Strategien (eine je Begriff für die Intervention) wurden exportiert und abschließend miteinander abgeglichen, um Duplikate zu eliminieren. Für die Datenbank PharmNet.Bund wurde ein ähnliches Verfahren gewählt, da die Datenbank nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchstrategie auf einmal auszuführen.

Die Selektion der gesuchten Studien erfolgte nachträglich anhand der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Recherchen für Atezolizumab (RCT / weitere Untersuchungen)

Die über die systematischen Literaturrecherchen identifizierten Publikationen wurden jeweils zunächst um Dubletten bereinigt. Die Beurteilung der Relevanz erfolgte zunächst, soweit möglich, anhand der Titel und/oder Abstracts. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Anhang 4-C). Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewers unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewers beurteilt und ein Konsens gefunden.

Recherche für den historischen Vergleich (Hauptanalyse/Sensitivitätsanalyse)

Das Vorgehen für die Auswertung der Suche nach Studien für den historischen Vergleich war identisch mit dem Vorgehen bei den Recherchen zu Atezolizumab.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials wurde auf Studienebene für alle eingeschlossenen RCT durchgeführt, deren Ergebnisse für die Nutzenbewertung im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) dargestellt werden (De Santis et al. 2012 [6] und Dogliotti et al. 2007 [11]). Hierzu wurden die Angaben aus den publizierten Volltexten herangezogen [6, 11]. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde für die eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien ([3-5, 7, 9, 10, 12-15]) jedoch nicht vorgenommen, da bei diesen Studien grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss. Einzelne Aspekte, die die Aussagekraft der Daten beeinflussen könnten, wurden dennoch, sofern diese sinnvoll adressiert werden konnten, auf Studien- oder Endpunktebene bewertet.

Für die eingeschlossenen randomisierten Studien, bei denen Verzerrungsaspekte und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu bewerten war, wurden entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (Anhang 4-F) die folgenden relevanten Informationen extrahiert:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnissteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Grundlage der extrahierten Informationen stellen die publizierten Volltexte dar.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Informationen zu folgenden Kriterien extrahiert (siehe Anhang 4-F):

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Für die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wurde auf den Studienbericht der IMvigor210-Studie, und die entsprechenden Publikationen der Volltexte der historischen Carbo/Gem-Vergleichsstudien zurückgegriffen.

Zur Darstellung des Zusatznutzens des gegenständlichen Arzneimittels Atezolizumab gegenüber der zVT wurden historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche durchgeführt, in denen jeweils nur einzelne Arme aus den berücksichtigten Studien herangezogen werden konnten. In diesen Fällen ist es relevant, die Vergleichbarkeit der betrachteten Arme zu untersuchen, und potentielle methodische Unterschiede, oder Unterschiede in den eingeschlossenen Patientenpopulationen zu identifizieren. Um das mögliche Verzerrungspotenzial innerhalb eines historischen Vergleichs zu beurteilen, wurde für alle im jeweiligen Vergleich berücksichtigten Studien bewertet, inwieweit die jeweils untersuchten Patientenpopulationen vergleichbar waren. Für den historischen Vergleich wurden neben der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten IMvigor210 Studie nur historische Carbo/Gem-Vergleichsstudien herangezogen, die zumindest derselben (oder einer höheren) Evidenzstufe entsprachen. In die vergleichende Bewertung gingen ausschließlich die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und Verträglichkeit (schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder Grad 4) ein. Diese Endpunkte unterliegen prinzipiell einem niedrigen Verzerrungspotential aufgrund einer möglichen subjektiven Bewertung durch Patienten oder Behandler, auch wenn die eingeschlossenen Studien nicht verblindet waren.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Das Design und die Methodik der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Studien sind in Kapitel 4.3.2.3 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert.

Für den zu bewertenden Wirkstoff liegt im gegenständlichen Anwendungsgebiet derzeit eine einarmige, prospektiv geplante Interventionsstudie vor (IMvigor210). Der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der zVT wird daher in Ermangelung höherwertiger Evidenz im vorliegenden Dossier über einen historischen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich geführt.

Die Studien für den historischen Vergleich mit der zVT wurden in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. In der Hauptanalyse ist eine der fünf eingeschlossenen Studien eine randomisierte kontrollierte Studie. In der Sensitivitätsanalyse sind zwei der zwölf Studien randomisiert und kontrolliert. Die restlichen Studien (Hauptanalyse: Vier Studien und Sensitivitätsanalyse: 10 Studien) sind einarmige prospektiv geplante Interventionsstudien. Für den historischen Vergleich werden folglich nur einzelne Studienarme mit den geeigneten Interventionen herangezogen. Vor diesem Hintergrund sind detaillierte Angaben zu Randomisierung, Fallzahlschätzung, Verblindung etc. in der Anwendung des CONSORT-Statements nicht möglich. Zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien werden daher in diesem Fall die Items des TREND Statements eingesetzt (siehe Anhang 4-E).

Initial wurde unter Verwendung des TREND Statements geprüft, ob die Rationale der Studie und der wissenschaftliche Hintergrund ausreichend beschrieben wurden (Item 2), und mit der Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.2.1). In der Bearbeitung der Methoden (Items 3-11) wurden die Studienpopulation, der versorgungsrelevante Einsatz der Intervention, die prädefinierten Studienziele und Analysemethoden besonders berücksichtigt. Abschließend wurde im Ergebnisteil der

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

² 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.

³ 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.

Patientenfluss überprüft (Item 12), um die endpunktspezifischen Analysepopulationen zu identifizieren.

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.

Patientencharakteristika

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind und keine vorangegangene onkologische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Die folgenden therapielevanten Patientencharakteristika wurden in der Studie IMvigor210 erhoben und sind entsprechend in den dafür vorgesehenen Abschnitten dargestellt:

1. Demografische und allgemeine Merkmale

- Alter
- Geschlecht
- Region

2. Krankheitsspezifische Merkmale

- ECOG-PS bzw. Karnofsky-Index

- Kreatinin-Clearance
- Lokalisation des Primärtumors
- Vorliegen von viszeralen und Lebermetastasen
- Bajorin-Risikofaktoren

Die Patienten aus den für den historischen Vergleich herangezogenen Studien [3-7, 9-15], werden ebenfalls mittels der jeweils verfügbaren Informationen in den dafür vorgesehenen Tabellen charakterisiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden in diesem Abschnitt bezüglich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz sowie – falls erforderlich – ihrer Validität beschrieben und bewertet:

- 1. Mortalität (OS)**
- 2. Morbidität (Objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben)**
- 3. Verträglichkeit**

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung: Das OS war definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod durch jegliche Ursache.

Bewertung: Der Endpunkt OS erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod und misst damit, wie lange Patienten ab dem Beginn der Behandlung noch überleben. Somit stellt das OS eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunktes in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden. Gemäß IQWiG gilt als patientenrelevant, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt [29]. Entsprechend ist der Endpunkt OS unmittelbar patientenrelevant.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Kategorie Morbidität werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Endpunkte Tumoransprechen, DOR und PFS herangezogen.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums. Es ist im Kontext von PFS und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten [33]. Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Somit ist das Tumoransprechen patientenrelevant.

Objektive Ansprechrates

Operationalisierung: Die ORR ist als Anteil der Patienten definiert, für die auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) ein partielles (PR, Partial Response) oder vollständiges Ansprechen (CR, Complete Response) bestätigt wurde. Als bestätigt gilt dabei jedes mittels bildgebender Verfahren festgestellte Ansprechen, das mindestens 28 Tage über die Feststellung des initialen Ansprechens hinaus bestand. Für die Berechnung der ORR wurde jeweils das beste Gesamtansprechen über alle Tumoruntersuchungen hinweg zugrunde gelegt.

Bewertung: Die ORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich der Tumor infolge der systemischen Therapie zurückbildet. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumormasse [34]. Dadurch kann eine Tumorprogression verzögert und die Prognose der Patienten verbessert werden. Gleichzeitig ist die ORR ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden kann. Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant [35-37].

Dauer des Ansprechens

Operationalisierung: Die DOR ist definiert als Zeit von der ersten Feststellung eines partiellen oder vollständigen Ansprechens (Partial Response, PR bzw. Complete Response, CR) bis zu einer Krankheitsprogression – festgestellt mittels bildgebender Verfahren – oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. In die Analyse der DOR wurden nur Patienten einbezogen, bei denen eine PR oder CR festgestellt worden war. Die Daten für Patienten ohne Progression oder Tod nach PR oder CR wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumormessung zensiert.

Bewertung: Je länger der positive Effekt der Therapie auf den Tumor und damit das Tumoransprechen anhält, umso länger lässt sich auch die Beeinträchtigung durch tumorbedingte Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern [35-37]. Dies bedeutet für Patienten einen Erhalt des Gesundheitszustands und der Lebensqualität.

Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-Free Survival)

Operationalisierung: PFS ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Krankheitsprogression wird nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.

Bewertung: Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht indiziert, da eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression [35-37]. Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert von PFS wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt [38]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte [39].

Verträglichkeit

Der Endpunkt Verträglichkeit wird anhand von UE bewertet, die die generelle Verträglichkeit sowie das substanzspezifische Verträglichkeitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab und der Chemotherapie mit Carbo/Gem abbilden.

Generelle Verträglichkeit: Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen: Als Klasseneffekte immunmodulierender Wirkstoffe der Krebstherapie werden spezifische Nebenwirkungen abgeleitet, die sich aktuell nicht vollumfänglich durch MedDRA codieren lassen. Aus diesem Grund wurde vom Sponsor eine Liste von „Adverse Events of Special Interest“ (AESI) definiert (Studienprotokoll Seite 91 [40]), die als Schnittmenge aller Nebenwirkungen der Krebsimmuntherapie enthält. Alle aus dieser AESI-Liste nach der medizinischen Beurteilung und unter Berücksichtigung des Safety Monitoring Committee und der Diskussion mit den regulatorischen Behörden hervorgehenden Krebsimmuntherapie-Nebenwirkungen stellen „UE, die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen“ dar. Diese hier auf Studienebene dargestellten UE sind Teil der in der Fachinformation von Atezolizumab dargestellten Krebsimmuntherapie-Nebenwirkungen [30].

Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen: Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 5\%$ Inzidenz-Differenz zwischen zwei und mehr Behandlungsarmen; bzw. mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm, sortiert nach Systemorganklassen) werden dargestellt.

Bewertung: Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben [29, 41]. Leichte Abweichungen eines Laborparameters der Grade 1 oder 2 stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei UE höherer Schweregrade (z. B. \geq Grad 3 nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), die zum Therapieabbruch führen, in jedem Fall unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

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

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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

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

Um den Zusatznutzen des zu bewertenden Wirkstoffs Atezolizumab gegenüber der zVT Carbo/Gem nachzuweisen, wurde ein historischer Vergleich durchgeführt. Wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, wurden für die zVT Studien durch eine bibliographische und Studienregistersuche identifiziert.

Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da es sich bei den Studien um einarmige Studien handelt (bzw. um zweiarmige Studien mit nicht zutreffendem Vergleichsarm). In der Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien wurde deshalb der Faktor Studie nicht betrachtet, da in einarmigen Studien kein Behandlungseffekt geschätzt wird, somit ist der Faktor Studie nicht relevant. Das entspricht dem Vorgehen früherer Verfahren (Siehe z.B. Ledipasvir/Sofosbuvir in chronischer Hepatitis C, 2014, [42]). Insbesondere bei einarmigen Studien muss daher die Ähnlichkeit bezüglich der Studienpopulation, des Studiendesigns und der -durchführung gegeben sein, um die Studien einer Behandlung für den historischen Vergleich zusammenführen zu können.

⁵ 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.

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

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.

In der Studie zu Atezolizumab wurden das Tumoransprechen, die DOR sowie das PFS sowohl durch eine Independent Review Facility (IRF) als auch durch Prüfarztbewertung erfasst. Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der Bewertung durch die IRF. Die Ergebnisse nach Prüfarztbewertung werden jeweils als Sensitivitätsanalysen im Text dargestellt. Generell wurden in allen Wirksamkeitsendpunkten die Ergebnisse des 4. Datenschnitts als Hauptanalyse und die der weiteren Datenschnitte als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Für alle Endpunkte des historischen Vergleichs wurden die Ergebnisse der Studie IMvigor210 in einer Hauptanalyse den Ergebnissen von fünf prospektiven Studien gegenübergestellt, deren Studienpopulationen mit dem Anwendungsgebiet von Atezolizumab übereinstimmen. Zusätzlich wurde jeweils in einer Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Studie IMvigor210 den Ergebnissen eines erweiterten Studienpools aus 12 Studien gegenübergestellt, in denen überhaupt eine Erstlinien-Chemotherapie mit Carbo/Gem bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC vorgenommen wurde.

Für den Endpunkt OS wurde zusätzlich der Endpunkt 1-Jahres-Überlebensrate als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht

werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen haben den Zweck, mögliche Interaktionen zwischen der Behandlung und der jeweiligen Subgruppe aufzudecken. Besteht eine solche Interaktion, so wird möglicherweise der Effekt der Therapie durch die verschiedenen Kategorien der Subgruppe modifiziert.

In einer einarmigen Studie können diese Subgruppenanalysen nicht durchgeführt werden, da keine Vergleichsgruppe existiert.

Es ist möglich, den Effekt der verschiedenen Subgruppenkategorien auf verschiedene Endpunkte zu analysieren, eventuelle signifikante Ergebnisse zeigen jedoch nur den Effekt der Subgruppe selbst, nicht aber eine Effektmodifikation durch die Subgruppe.

Im Studienprotokoll waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Es wurden deshalb die vier im Sozialgesetzbuch Kapitel V (Alter, Geschlecht, Region, Krankheitsschwere) definierten Subgruppenanalysen sowie Analysen für den IC-Status durchgeführt, da für den primären Endpunkt ORR im hierarchischen Testmodell Analysen für die IC-Subgruppe vorgesehen war.

Diese Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 tabellarisch dargestellt. Dadurch können Anhaltspunkte bezüglich Wirkungsunterschieden von Atezolizumab gewonnen

werden. Eine Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf eine Effektmodifikation durch Atezolizumab ist jedoch in einer einarmigen Studie nicht möglich.

Folgende Subgruppenanalysen werden in diesem Nutzendossier für alle Endpunkte durchgeführt:

- Alter (<75 Jahre, \geq 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geografische Region (USA/Kanada, Europa)
- Krankheitsschwere (ECOG=0, ECOG \geq 1)
- PD-L1-Expression auf den Immunzellen im Tumor-Mikromilieu (IC0, IC1, IC2/3)

Alter

Für den Faktor Alter wurden als Kategorien für die Subgruppenanalyse <75 Jahre und \geq 75 Jahre festgelegt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 73 Jahren [43] sodass die Patientenzahlen in den so gebildeten Subgruppen deutlich ausgewogener ist als bei der Einteilung in Patienten \leq 65 Jahre. Auch aus klinischer Sicht ist eine Dichotomierung nach dem Alter an diesem Punkt deutlich weniger aussagekräftig, da ein Alter über 65 Jahren per se nicht risikoe erhöhend ist.

Geschlecht

Die Differenzierung des Faktors Geschlecht erfolgte nach den Kategorien weiblich und männlich. Der Faktor Geschlecht gilt generell ebenfalls als prognostisch, allerdings zu einem geringeren Grad als das Alter.

Geografische Region

Die Einteilung der geografischen Region in Nordamerika und Europa war nicht präspezifiziert, jedoch nahe liegend, da alle eingeschlossenen Zentren in den beiden Kontinenten Nordamerika oder Europa lagen.

Krankheitsschwere

Der Faktor Krankheitsschwere wird über den ECOG-PS abgedeckt. Dieser Parameter bildet den Allgemeinzustand der Patienten ab und ist in hohem Maße prognostisch für die Überlebenszeit beim UC; er ist daher ein Bestandteil aller klinisch gebräuchlichen Risikoscores, z. B. des Bajorin-, Apolo- oder Galsky-Modells [44-47].

IC-Status

Die Expression des Liganden PD-L1 auf den Immunzellen im Tumormilieu (bzw. – bei anderen Tumorentitäten – und/oder den Tumorzellen) wurde als möglicher prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die Therapie mit Atezolizumab in allen klinischen Studien mit diesem Antikörper als präspezifiziertes Stratifizierungsmerkmal definiert. Ein mögliches

unterschiedliches Ansprechen auf die Behandlung in den diesbezüglich gebildeten Subgruppen hätte eventuell therapeutische Konsequenzen und wurde daher im vorliegenden Dossier geprüft.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

¹² 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.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die verfügbare Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kommen, basiert auf der einarmigen prospektiven klinischen Studie IMvigor210. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden (es kann deshalb nicht sinnvoll auf die oben genannten Mindestangaben zur Methodik von adjustierten indirekten Vergleichen eingegangen werden), weshalb ein historischer (nicht-adjustierter indirekter) Vergleich von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem behandelten Patientenkollektiven aus publizierten Studien vorgenommen wurde. Dabei wurden Auswertungen von Atezolizumab im Vergleich zu zwei Studienpools (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse) erhoben. Der Grund für die Aufteilung der Carbo/Gem-Studien in diese beiden Pools beruht auf der nicht eindeutigen Operationalisierbarkeit des Kriteriums „Cisplatin ungeeignet“ zu Patienten aus den publizierten Studien. Konsenskriterien zur Definition von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen, bestehen erst seit dem Jahr 2011 [48]. Um die maßgebliche Zielpopulation zu definieren, wurden in die Hauptanalyse nur Studien aufgenommen, in welchen die Autoren explizit erwähnt hatten, dass es sich in ihrer Studie um Patienten handelt, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie in Frage kamen. Da in der verfügbaren Literatur viele Autoren – trotz der Verwendung von Carbo/Gem als Studienmedikation – keine Angaben zur Cisplatin-Eignung ihrer Patienten gemacht haben, wurden alle nicht eindeutigen Publikationen zu Carbo/Gem in der Indikation UC dem erweiterten Pool der Sensitivitätsanalyse zugeordnet. Die Durchführung einer Haupt- und Sensitivitätsanalyse erlaubt somit einen differenzierten Vergleich von Patienten mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die mit Atezolizumab bzw. Carbo/Gem behandelt wurden.

Der Vergleich sollte für alle Endpunkte, die in der Studie IMvigor210 und mindestens einer der in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien erhoben und berichtet wurden, durchgeführt werden.

Die Endpunkte ORR, DOR und PFS wurden jedoch im historischen Vergleich nicht berücksichtigt. Diese Endpunkte beinhalten eine Bewertung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Facilities (IRF) mit evtl. studienspezifischen Adaptionen. Ein Vergleich dieser Endpunkte auf Basis von publizierten Daten ohne Kenntnis der Unterschiede ist nicht adäquat, weil die Kriterien für die Bewertung der zugrunde liegenden Befunde in den Publikationen nicht hinreichend beschrieben werden. Daher wurde auf die Einbeziehung bildgebungsbasierter Wirksamkeitsendpunkte in den historischen Vergleich verzichtet.

Insgesamt erfüllten deshalb die zwei patientenrelevante Endpunkte Mortalität und Verträglichkeit (schwere UE) die oben genannten Kriterien. Diese beiden Endpunkte sind für die Bewertung in der Gesamtschau essentiell und unterliegen unter allen anderen Endpunkten dem geringsten Verzerrungspotential in den eingeschlossenen unverblindeten Studien (siehe Kapitel 4.2.4). Wie in Abschnitt 4.2.2 begründet, wurde neben der Hauptanalyse des historischen Vergleichs (5 relevante Publikationen; siehe Abschnitt 4.3.2.3.1), ebenfalls eine Sensitivitätsanalyse (12 relevante Publikationen; siehe Abschnitt 4.3.2.3.1) durchgeführt.

Endpunkt Mortalität

Unterschiede im Endpunkt Mortalität zwischen den Carbo/Gem Vergleichsstudien und der Studie IMvigor210 wurden auf Basis eines Vergleiches der Überlebenszeit und der 1-Jahres Überlebensrate geprüft.

Um einen Vergleich der Überlebensraten durchzuführen, wurden zunächst aus allen Publikationen der Vergleichsstudien und der IMvigor210 Überlebensraten extrahiert. Lagen keine Überlebensraten in den Publikationen vor, jedoch aber Grafiken des OS, wurden mit Hilfe der Software ‚Digitizeit‘ (Version 2.1.4, I. Bormann, <http://www.digitizeit.de/de/>) 1-Jahres-Überlebensraten aus den Graphiken extrahiert so weit möglich. Zur Schätzung der Todesereignisse und der Konfidenzintervalle für die einzelnen Überlebensraten wurde die extrahierte Rate mit der Anzahl der Patienten bei Baseline (ohne Berücksichtigung von Zensierungen) multipliziert und auf eine ganze Zahl gerundet. Um einen Vergleich der Überlebensraten zwischen allen Vergleichsstudien und der Studie IMvigor210 zu ermöglichen, wurde ein Relatives Risiko mit 95%-Konfidenzintervall berechnet. Dazu wurden zunächst alle Todesereignisse und Baseline-Patientenzahlen der Vergleichsstudien summiert und den entsprechenden Daten der IMvigor210 gegenübergestellt, dann wurde das Relative Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe einer logistischen Regression approximiert. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den anderen Endpunkten wurde dieses Relative Risiko invertiert.

Für den Vergleich der Überlebenszeiten wurden jeweils Einzelvergleiche (HR) zwischen der Studie IMvigor210 und den historischen Vergleichsstudien erstellt, da eine zusammenfassende (gepoolte) Analyse auf Basis der medianen Überlebenszeiten nicht möglich war. Eine Rekonstruktion der Daten über eine Digitalisierung wie für die Schätzer der Überlebensraten wurde nicht durchgeführt, da hierzu die Kaplan-Meier-Plots in den Publikationen notwendige Elemente (Anzeige der Zensierungen, Anzahl der Patienten unter Risiko) nicht enthielten.

Für alle Publikationen, die sowohl die mediane Überlebenszeit als auch die Anzahl der Ereignisse enthielten, wurde die HR zu Atezolizumab mit dem 95%-Konfidenzintervall wie folgt geschätzt [49]:

$$HR = \frac{\text{median}_{C/G}}{\text{median}_{\text{Atezolizumab}}}$$

$$se_{HR} = \sqrt{\frac{1}{\text{events}_{C/G}} + \frac{1}{\text{events}_{\text{Atezolizumab}}}}$$

$$95\text{-Konfidenzintervall: } \exp(\log(HR) \pm 1,96 \cdot se_{HR})$$

Hierbei ist HR die geschätzte Hazard Ratio, $\text{median}_{C/G}$ bzw. $\text{median}_{\text{Atezolizumab}}$ die mediane Überlebenszeit unter Carbo/Gem aus der jeweiligen Publikation bzw. unter Atezolizumab aus der Studie IMvigor210, se_{HR} der Standardfehler der Hazard Ratio und $\text{events}_{C/G}$ bzw. $\text{events}_{\text{Atezolizumab}}$ die Anzahl der Ereignisse unter Carbo/Gem aus der jeweiligen Publikation bzw. unter Atezolizumab aus der Studie IMvigor210.

Der p-Wert wurde, wie von Altman und Bland (2011) [50] erläutert, folgendermaßen aus den Schätzern für HR und Standardfehler abgeleitet:

$$z = |HR/se_{HR}|$$

$$p = e^{-0,717 \cdot z - 0,416 \cdot z^2}$$

Endpunkt Verträglichkeit

Für den Vergleich der unerwünschten Ereignisse zwischen den Vergleichsstudien und der IMvigor210 wurde dieselbe Methode angewandt wie zur Berechnung der einzelnen Überlebensraten und dem dazugehörigen Relativen Risiko. Auf der Ebene der ‚Bevorzugten

Bezeichnung‘ nach MedDRA (Preferred Term, PT) wurden die unerwünschten Ereignisse und Patientenzahlen der Vergleichsstudien summiert und den entsprechenden Daten der IMvigor210 gegenübergestellt. Lag der Fall vor, dass eine Publikation in einem PT kein UE berichtete, wurden den Häufigkeiten der Werte 0,5 hinzuaddiert, um Relative Risiken berechnen zu können (siehe z.B. IQWiG (2015) [29]; Sweeting et al. (2004) [51]). Das Relative Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall wurden sodann ebenfalls mit Hilfe einer logistischen Regression ermittelt.

Verwendete(r) Programme/Code

Die statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Die dargestellten Forest-Plots wurden mittels R version 3.2.1 (R Core Team (2015) und dem Paket ‚metafor‘ (Viechtbauer (2010) [52]) erstellt.

Für den historischen Vergleich (d.h. die Ermittlung des relativen Risikos) der Verträglichkeitsendpunkte und der Überlebensraten wurde ein SAS-Programm der folgenden Form genutzt:

```
proc genmod data=datasetname descending;
    class treat (ref="Carboplatin/Gemcitabine");
    model m_a/n_a = treat / dist=bin link=log;
    estimate 'Atezolizumab vs. Carbo/Gem' treat 1 -1 / exp e;
    ods table Estimates=bin_RR ConvergenceStatus=conv_RR;
run;
```

Hier bezeichnen `m_a` und `n_a` die (ggf. gepoolte) Anzahl der Ereignisse und Events in der jeweiligen Behandlungsgruppe und `treat` die Behandlungsgruppe (‚Atezolizumab‘ vs. ‚Carboplatin/Gemcitabin‘).

Die Ergebnisse der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. In den Ergebnistabellen wird die Studie des zu bewertenden Wirkstoffs mit IMvigor210 benannt. Die Carbo/Gem Vergleichsstudien werden mit Erstautor und Erscheinungsjahr der jeweiligen Publikation in den Ergebnistabellen bezeichnet. Die Ergebnisse der Studien wurden nur dann in den einzelnen Analysen berücksichtigt, wenn die relevanten Informationen zu den Endpunkten in den Publikationen berichtet wurden, d.h. nicht in jeder Ergebnistabelle der Hauptanalyse (Sensitivitätsanalyse) werden immer alle fünf (bzw. 12) relevanten Studien dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMvigor130 (NCT02807636)	ja	ja	laufend	Juni 2016 bis Juli 2020	Experimenteller Arm 1: Atezolizumab + Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin Experimenteller Arm 2: Atezolizumab Mono Kontrollarm: Placebo + Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin
NCT03133390	nein	nein (von Roche unterstützt)	laufend (Rekrutierung noch nicht begonnen)	September 2017 bis Mai 2019	Experimenteller Arm: Atezolizumab + Bevacizumab Kontrollarm: Atezolizumab
NCT03029832	nein	ja (Genentech Inc.)	laufend	April 2017 bis August 2022	Experimenteller Arm: MOXR0916 plus Atezolizumab Kontrollarm: Placebo plus Atezolizumab
Stand der Information 27.07.2017					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-8 spiegeln den Stand zum 27.07.2017 wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMvigor130 (NCT02807636)	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03133390	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03029832	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar

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 0 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.

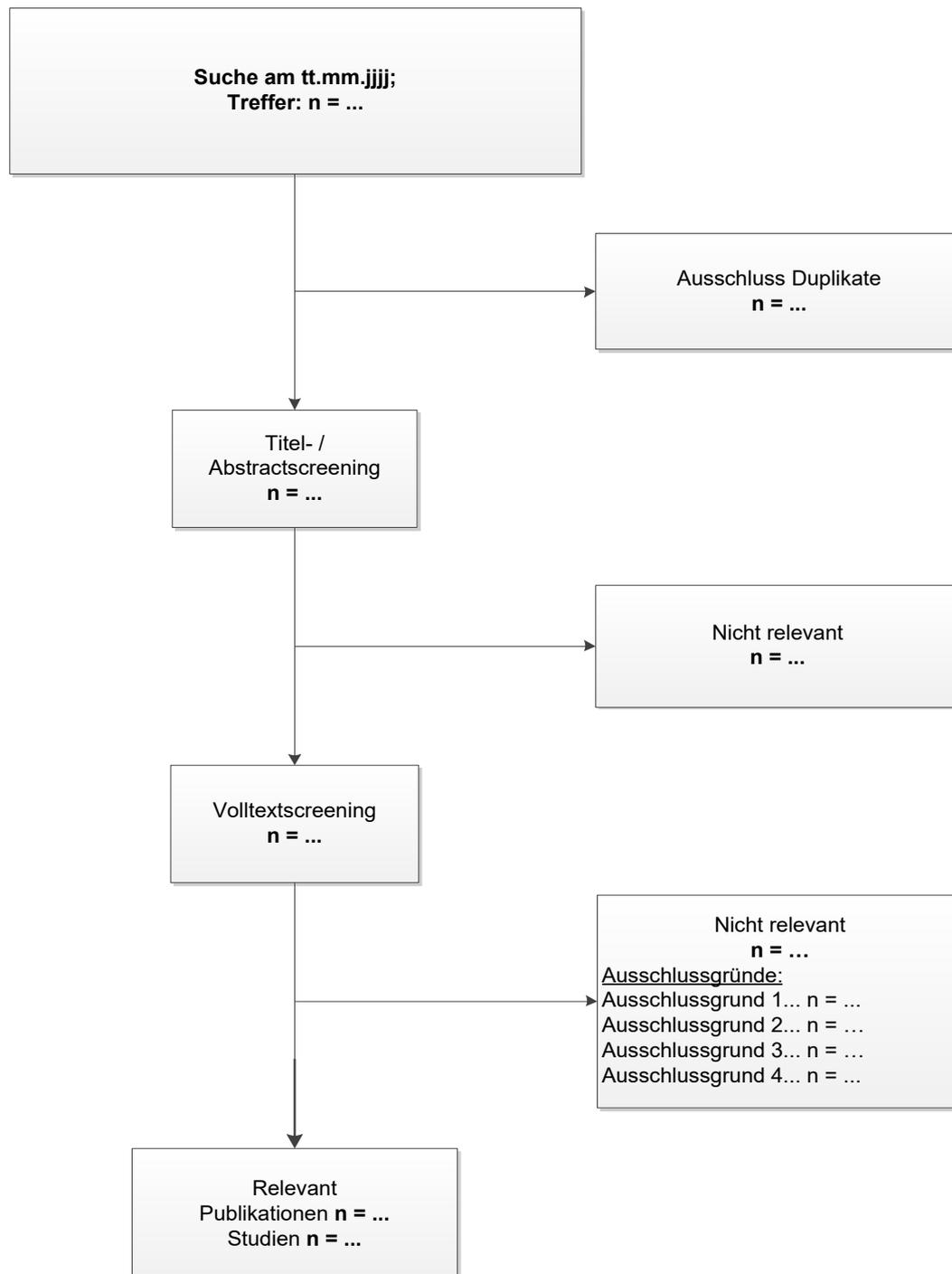


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Atezolizumab wurde am 05.07.2017 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 33 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 2) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Alle Treffer wurden durch beide Reviewer als nicht relevant eingestuft.

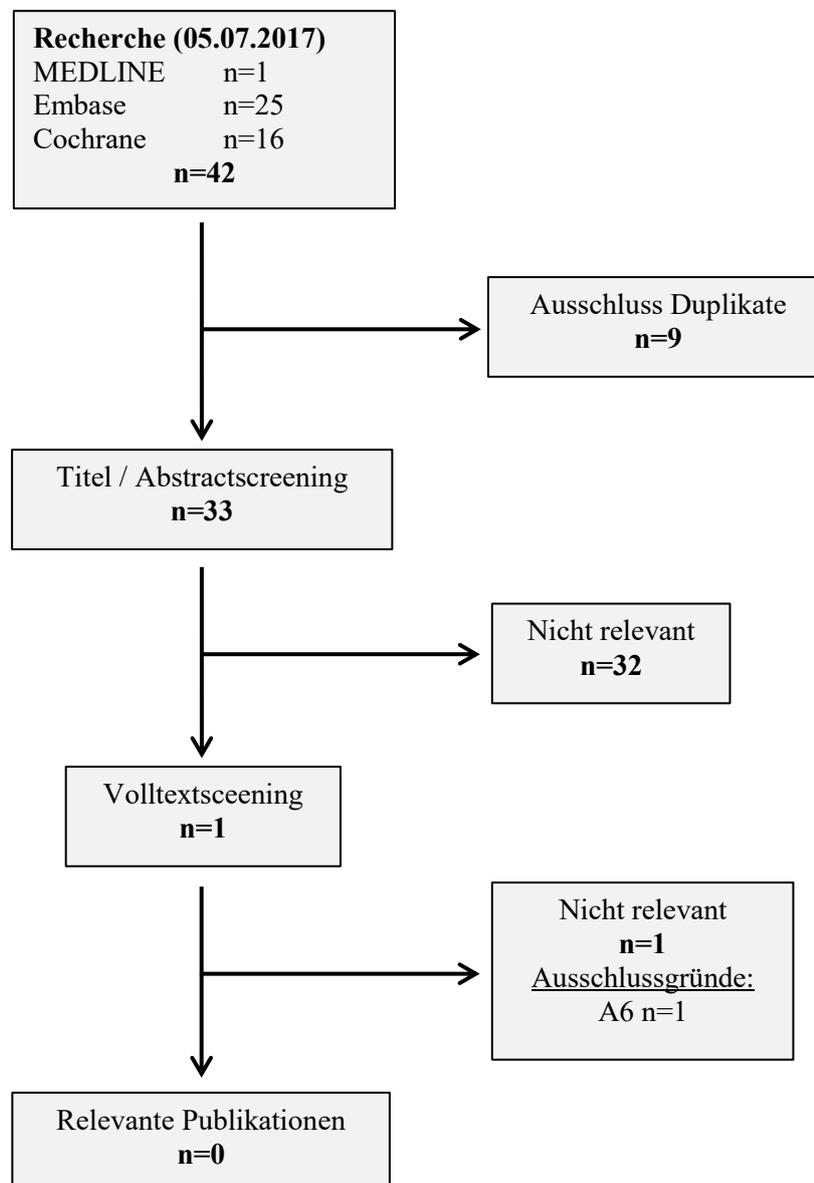


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 0 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine relevanten Studien mit Ergebnissen in Studienregistern identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Suche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 13.07.2017 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Dabei wurden keine relevanten Einträge identifiziert. Die Studie IMvigor130 (NCT02807636) ist zwar im richtigen Anwendungsgebiet und erfüllt auch die restlichen Einschlusskriterien (außer E6), es liegen bislang jedoch keine Ergebnisse in den Studienregistern vor.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Es liegen keine zutreffenden RCT vor.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

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

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

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

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-15: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und

Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-21: 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>				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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

Tabelle 4-22: 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 4-23: 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, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-24: 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, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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, da keine indirekten Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-25: 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, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-26: 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 4-27: 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, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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, da keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers***Klinische Studien mit Atezolizumab***

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IMvigor210 (NCT02951767)	ja	ja	laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	Studienbeginn 13.05.2014 Kohorte1: Datenschnitt Primäranalyse 14.09.2015 Follow-up bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor	Experimenteller Arm: Atezolizumab
NCT03148418	ja	ja	laufend (Rekrutierung noch nicht begonnen)	August 2017 bis August 2027	Experimenteller Arm: Atezolizumab
IMvigor130 (NCT02807636)	ja	ja	laufend	Juni 2016 bis Juli 2020	Experimenteller Arm 1: Atezolizumab + Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin Experimenteller Arm 2: Atezolizumab Mono Kontrollarm: Placebo + Gemcitabine + Carboplatin oder Cisplatin
NCT03133390	nein	nein (von Roche unterstützt)	laufend (Rekrutierung noch nicht begonnen)	September 2017 bis Mai 2019	Experimenteller Arm: Atezolizumab + Bevacizumab Kontrollarm: Atezolizumab
NCT03029832	nein	ja (Genentech)	laufend	April 2017 bis August 2022	Experimenteller Arm:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
		Inc.)			MOXR0916 plus Atezolizumab Kontrollarm: Placebo plus Atezolizumab
Stand der Information: 27.07.2017					

Die Informationen in Tabelle 4-28 spiegeln den Stand zum 27.07.2017 wider.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT03148418	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
IMvigor130 (NCT02807636)	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03133390	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar
NCT03029832	Keine Ergebnisse /Daten verfügbar

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 0 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

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

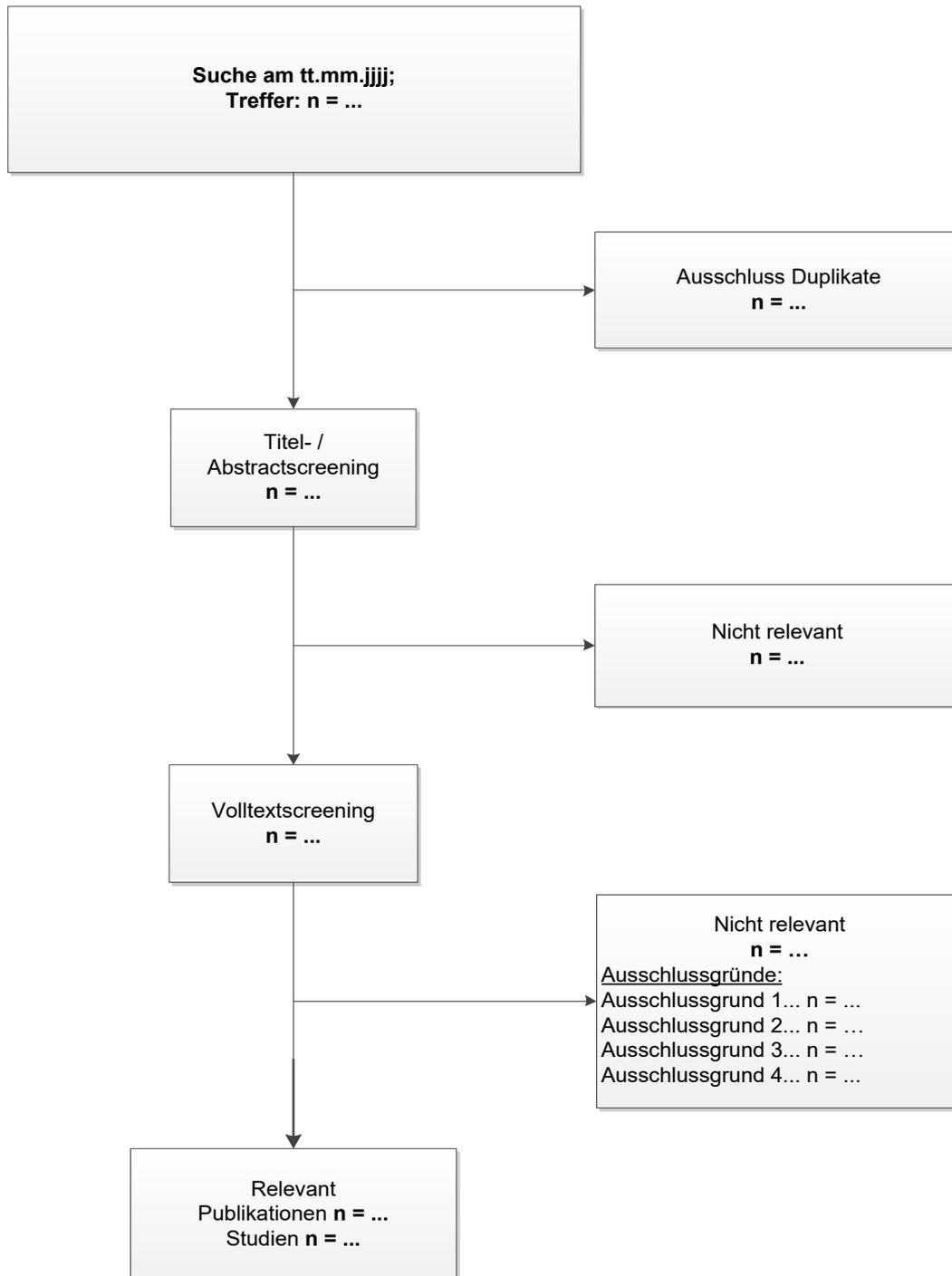


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – klinische Studien mit Atezolizumab

Die systematische bibliografische Recherche zu weiteren Untersuchungen zu Atezolizumab erfolgte am 05.07.2017 in den beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 205 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 5) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Dabei wurden 198 der Treffer durch beide Reviewer schon anhand der Titel/Abstracts als eindeutig nicht relevant eingestuft. Im folgenden Volltextscreening der verbliebenen Treffer wurden weitere 6 Publikationen ausgeschlossen. Bei dem verbliebenen Treffer, der auch im Volltext ausgewertet und durch die Reviewer als relevant eingestuft wurde handelt es sich um die Studie IMvigor210.

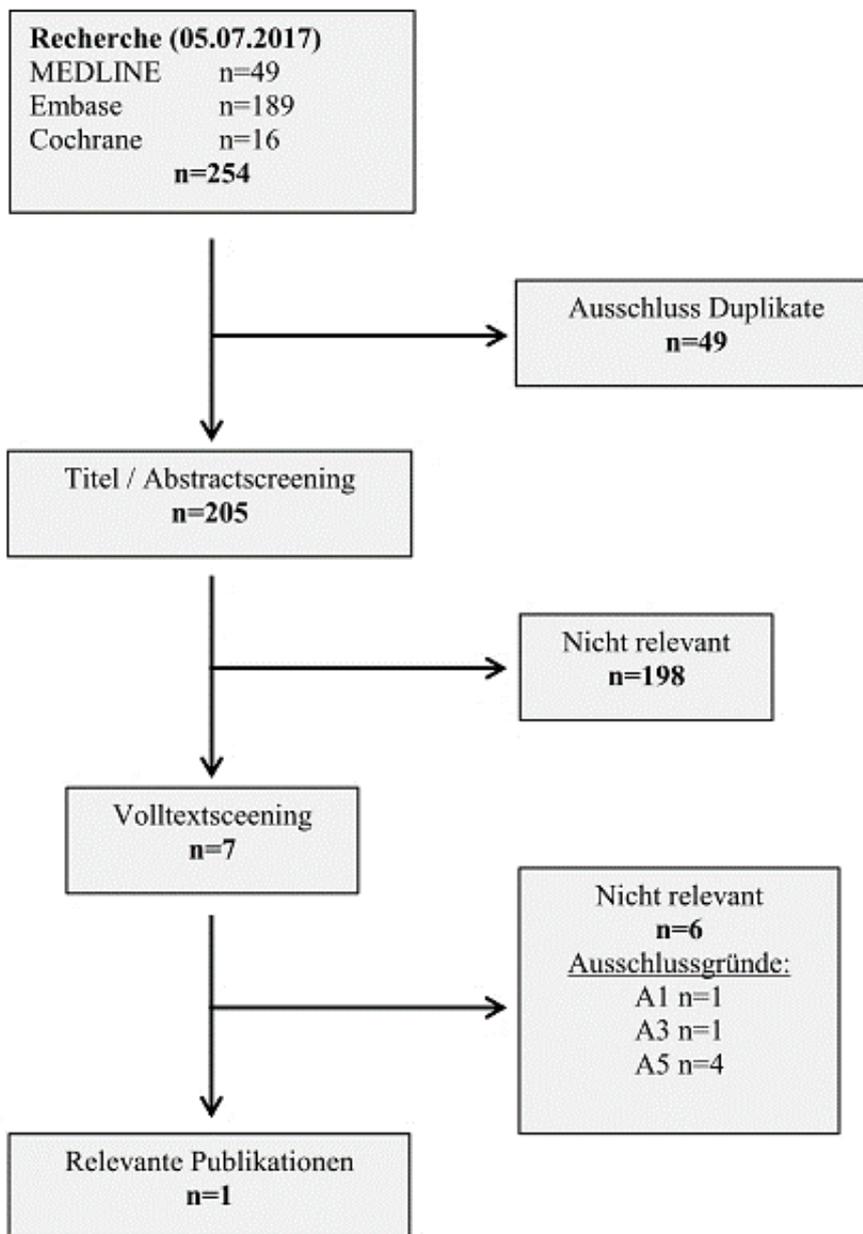


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Vergleichsstudien mit zVT Carbo/Gem (Hauptanalyse)

Die systematische bibliografische Recherche zu weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich, Hauptanalyse) erfolgte am 05.07.2017 in den beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 969 Treffer einem Screeningprozess unterzogen (siehe Abbildung 6), in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2

gelisteten Kriterien selektiert wurden. Dabei wurden 946 der Treffer durch beide Reviewer schon anhand der Titel/Abstracts als eindeutig nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen 23 Treffer wurden im Volltext gesichtet und auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien auf Relevanz überprüft. Es wurden fünf der überprüften Publikationen durch die Reviewer als relevant eingestuft und in die Hauptanalyse mit aufgenommen (siehe Tabelle 4-30).

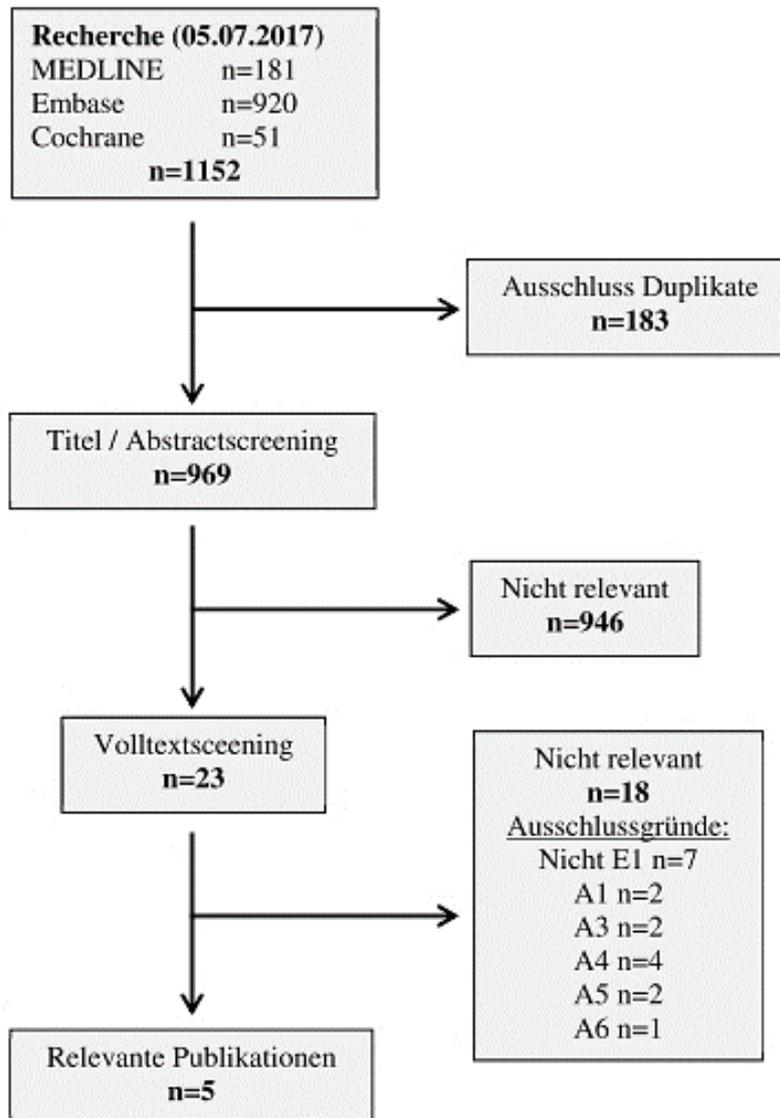


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Hauptanalyse)

Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Hauptanalyse)

Autoren	Jahr	Quelle
Bamias et al.	2007	[3]
Bellmunt et al.	2001	[4]
Carles et al.	2000	[5]
De Santis et al.	2012	[6]
Linardou et al.	2004	[7]

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Vergleichsstudien mit der zVT Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)

Die systematische bibliografische Recherche zu weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich, Sensitivitätsanalyse) erfolgte am 05.07.2017 in den beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 969 Treffer einem Screeningprozess unterzogen (siehe Abbildung 7), in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Dabei wurden 946 der Treffer durch beide Reviewer schon anhand der Titel/Abstracts als eindeutig nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen 23 Treffer wurden im Volltext gesichtet und gemäß den Kriterien in Abschnitt 4.2.2 auf Relevanz überprüft. Es wurden 12 der überprüften Publikationen durch die Reviewer als relevant eingestuft und in die Sensitivitätsanalyse mit aufgenommen (siehe Tabelle 4-31).

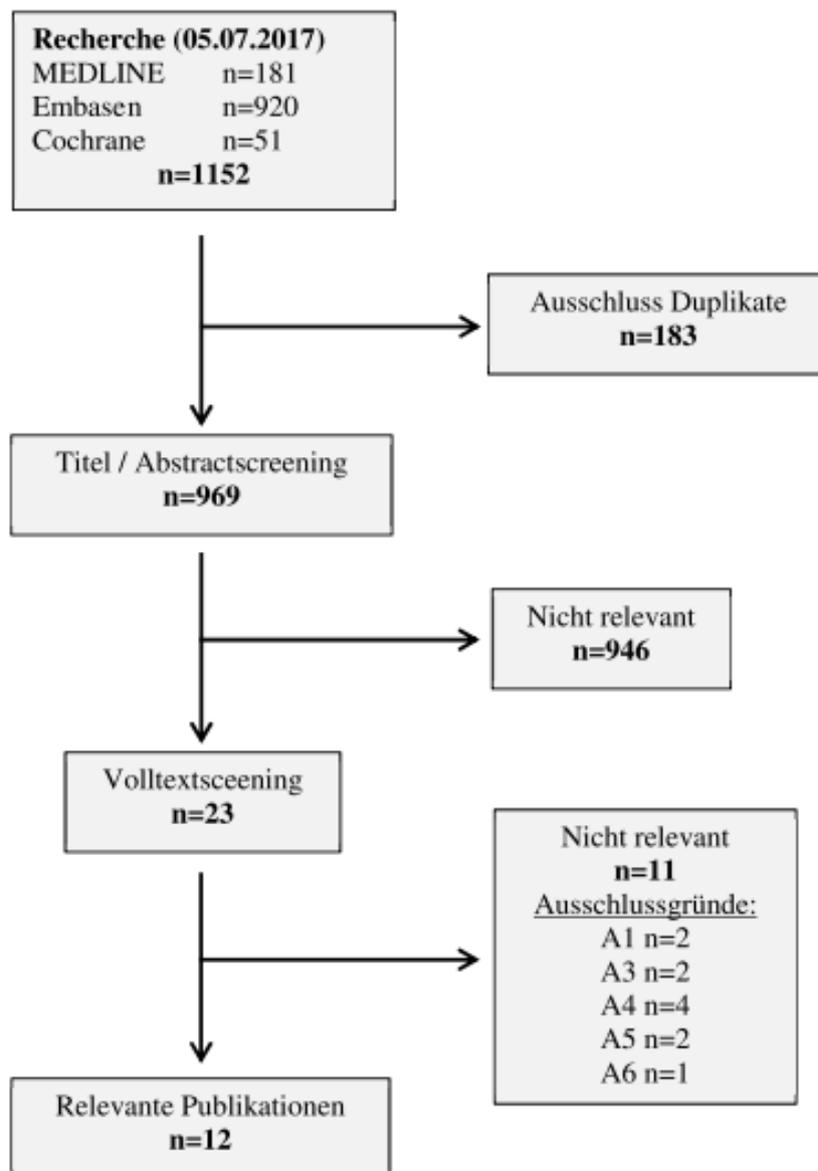


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)

Autoren	Jahr	Quelle
Studien der Hauptanalyse		
Bamias et al.	2007	[3]
Bellmunt et al.	2001	[4]

Autoren	Jahr	Quelle
Carles et al.	2000	[5]
De Santis et al.	2012	[6]
Linardou et al.	2004	[7]
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse		
Baitar et al.	2011	[9]
Bamias et al.	2006	[10]
Dogliotti et al.	2007	[11]
Helke et al.	2006	[12]
Nogué-Aliguer et al.	2003	[13]
Shannon et al.	2001	[14]
Xu et al.	2007	[15]

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 0 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Studien aus der Suche in Studienregistern- klinische Studien mit Atezolizumab

Die Suche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 13.07.2017 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Dabei wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-32), zu der Ergebnisse vorliegen. Dabei handelt es sich um die Kohorte 1 der Studie IMvigor210 (NCT02951767; 2013-005486-39).

Die Studien NCT03148418, NCT03133390, NCT03029832 und NCT02807636 sind im gesuchten Anwendungsgebiet und erfüllen die restlichen Einschlusskriterien (bis auf E5), es liegen jedoch bislang keine Ergebnisse in den Studienregistern zu diesen Studien vor.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
NCT02951767 ^b (IMvigor210)	Clinicaltrials.gov [53] WHO ICTRP [54] EU-CTR [55] PharmNet.Bund [56]	ja	ja (Balar <i>et al.</i> , 2017 [57])	laufend (Ergebnisse publiziert / liegen in Register vor)
<p>^a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>^b Weitere NCT der IMvigor210: NCT02108652 (bezieht sich auf Kohorte 2); die EU-CTR-Nummer 2013-005486-39 bezieht sich auf beide Kohorten</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>				

Studien aus der Suche in Studienregistern – Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Hauptanalyse)

Die Suche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich, Hauptanalyse) aus Studienregistern wurde am 12.07.2017 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Insgesamt wurden acht Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien (bis auf E5) entsprechen (NCT01191892, NCT02665039, NCT02807636, NCT00014274, NCT02240017, NCT01487915, JPRN-UM-IN000020784, EUCTR2014-005396-82). Zum Zeitpunkt der Recherche lagen jedoch zu keiner der identifizierten Studien in den verwendeten Studienregistern Ergebnisse vor. Zu einer der identifizierten Studien (NCT00014274) liegen jedoch Ergebnisse in Form von Publikationen in Fachzeitschriften vor [6] [58]. Diese Studie wurde ebenfalls in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert.

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Hauptanalyse)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Keine relevanten Studien mit Ergebnissen in Studienregistern identifiziert				
^a : Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Studien aus der Suche in Studienregistern – Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)

Die Suche zur Identifizierung von RCT und weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich, Sensitivitätsanalyse) aus Studienregistern wurde am 12.07.2017 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Insgesamt wurden 10 Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien (bis auf E5) entsprechen (ISRCTN88259320, NCT01191892, NCT02665039, NCT02807636, NCT00014274, NCT02240017, NCT01487915, JPRN-UM-IN000020784, EUCTR2014-005396-82, JPRN-UMIN000027619). Zum Zeitpunkt der Recherche lagen jedoch in den verwendeten Studienregistern selbst keine Ergebnisse vor. Zu zwei der identifizierten Studien (ISRCTN88259320 und NCT00014274) liegen jedoch Ergebnisse in Form von Publikationen in Fachzeitschriften vor ([15], [58]). Diese beiden Studien wurden ebenfalls in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert.

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Keine relevanten Studien mit Ergebnissen in Studienregistern identifiziert				
^a : Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				
EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation				

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab						
<i>Einarmige, prospektive Interventionsstudie</i>						
IMvigor210	ja	ja	nein	ja [19], [59]	ja clinicaltrials.gov [53] EU-CTR [55] ICTRP [54]	ja [57]
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Hauptanalyse)						
<i>RCT</i>						
De Santis 2012	nein	nein	ja	nein	ja [60]	ja [6]
<i>Einarmige, prospektive Interventionsstudien</i>						
Bamias 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja [3]
Bellmunt 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja [4]
Carles 2000	nein	nein	ja	nein	nein	ja [5]
Linardou 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja [7]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Sensitivitätsanalyse)						
<i>RCT</i>						
Dogliotti 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja [11]
<i>Einarmige, prospektive Interventionsstudien</i>						
Baitar 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja [9]
Bamias 2006	nein	nein	ja	nein	nein	ja [10]
Helke 2006	nein	nein	ja	nein	nein	ja [12]
Nogué-Aliguer 2003	nein	nein	ja	nein	nein	ja [13]
Shannon 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja [14]
Xu 2007	nein	nein	ja	nein	ja [61]	ja [15]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

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

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

Die der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet zurunde liegende Studie ist die einarmige Interventionsstudie IMvigor210.

Darüber hinaus wurden für den Vergleich mit der zVT Carbo/Gem im gegenständlichen Anwendungsgebiet zwölf weitere Studien aufgenommen: fünf in der Hauptanalyse und zwölf in einer Sensitivitätsanalyse.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 4-36 dargestellt. Die Charakterisierung der Interventionen (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) findet sich in Tabelle 4-37, und die Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen findet sich in Tabelle 4-38 und in Tabelle 4-39.

Tabelle 4-36 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab						
IMvigor210 (GO29293)	Einarmig, offen, unkontrolliert, Phase II	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem (T4b, jedes N oder jedes T, N 2 – 3) oder metastasiertem UC (M1, Stadium IV), ECOG-PS 0-2, keine vorausgegangene Chemotherapie, nach festgelegten Kriterien. Für eine Cisplatin- basierte Therapie ungeeignet (GFR >30/<60ml/min) und/oder ECOG-PS 2 und/oder Hörverlust von 25 dB bei zwei benachbarten Frequenzen und/oder periphere Neuropathie ≥Grad 2).	Kohorte 1: Atezolizumab (n=119)	Screening: Tag -28 bis Tag -1 Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 15 Wochen (0-102) [Datenanalyse: 04.07.2016] Follow-up: 17,2 Monate (0,2-23,5) [Datenanalyse: 04.07.2016] Die Behandlung wurde bis zum Eintreten der folgenden Ereignisse fortgesetzt: Erster Nachweis einer eindeutigen, radiologisch gesicherten Progression gemäß RECIST v1.1 Symptomatische Entgleisung aufgrund einer Progression (Prüfarzt) Intolerable Toxizität Andere Gesundheitsrisiken Andere Krebstherapie Schwangerschaft Follow-up (mindestens 6 Monate, erwartungsgemäß	USA (43 Zentren), Kanada (7 Zentren), Spanien (7 Zentren), Frankreich (3 Zentren), Vereinigtes Königreich (3 Zentren), Deutschland (3 Zentren), Italien (2 Zentren), Niederlande (1 Zentrum) Einschluss erster Patient: 13.05.2014 Einschluss letzter Patient: 20.03.2015 Datenanalyse: 04.07.2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprech- rate (partiell oder vollständig) ermittelt durch eine unabhängige Bewertungsein- richtung gemäß RECIST v1.1 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS PFS, ermittelt durch eine unabhängige Bewertungsein- richtung DOR, ermittelt durch eine unabhängige Bewertungsein- richtung Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				12 Monate) bis zum Tod, Verlust des Patienten („lost to follow-up“), Entzug der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Hauptanalyse)						
Bamias 2007	Einarmig, prospektiv	Patienten mit histologisch gesichertem UC (inoperabel, wiederkehrend oder metastasiert) mit messbarer Erkrankung nach RECIST. Keine vorangegangenen Chemotherapien. ECOG-PS: 0-3. Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet (ECOG-PS≥2 und/oder Kreatinin-Clearance <50 ml/min)	Kombinations-therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=34)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 6 Zyklen (1-17), entsprechend 2-34 Wochen Follow-up: Median 8 Monate	2 Zentren (Griechenland) Rekrutierung: November 2003 bis Mai 2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrates <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, PFS, Verträglichkeit
Bellmunt 2001	Einarmig, prospektiv (Dosisfindungs-)	Patienten mit histologisch gesichertem, lokal	Kombinations-therapie mit Gemcitabin plus	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (2-6),	Keine Angaben zum Ort der	<u>Primärer Endpunkt:</u> Toxizität

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	studie)	fortgeschrittenem oder metastasiertem UC; WHO PS von 0, 1, 2. Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet (PS 2 und/oder Kreatinin-Clearance <60 ml/min) Vorangegangene Chemotherapien erlaubt bei metastasierter Erkrankung oder im adjuvanten/neoadjuva nten Setting.	Carboplatin (n=16)	entsprechend 6-18 Wochen Follow-up: Median 8 Monate	Durchführung, Rekrutierung: Juni 1997 – Juli 1998	<u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tumoransprechen (post-hoc)
Carles 2000	Einarmig, prospektiv	Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (T4bN0M0 oder Tx N1–3 M0–1), messbare Erkrankung nach WHO Kriterien. Karnofsky PS ≥50%. Kreatinin-Clearance 20-55 ml/min. Keine	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=17)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (1-7), entsprechend 12 Wochen (3- 21)	Hospital del Mar, Barcelona, Spanien. Rekrutierung: 1997 - 1998	<u>Primärer Endpunkt:</u> Tumoransprechrates, Rate der unerwünschten Ereignisse <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Medianes Überleben

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		vorangegangenen Chemotherapien.				
De Santis 2012	RCT, offen, parallel, Phase II/III	Patienten mit histologisch bestätigtem UC, nicht entfernten Lymphknoten (N+), Fernmetastasen (M1, Stadium IV), oder nicht operabler Primärtumor (T3-4) mit messbarer Erkrankung nach RECIST wurden eingeschlossen; WHO PS von 0, 1, 2. Keine vorangegangene zytotoxische oder biologische systemische Behandlung. Patienten für eine cisplatinbasierte Chemotherapie ungeeignet (PS 2 und/oder GFR 30-60 ml/min).	Carbo/Gem-Arm: Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=119)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (1-23). Es wurden median 13,9 Wochen (1-36,1) genannt. Follow-up: Median 4,5 Jahre	Die Studie wurde in 29 Zentren in 11 Ländern durchgeführt. Rekrutierung: März 2001 - März 2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate, PFS, Toxizität, Lebensqualität
Linardou 2004	Einarmig, prospektiv,	Patienten mit	Kombinations-	Mediane Behandlungsdauer	Multizentrische	<u>Primärer Endpunkt:</u>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	Phase II	histologisch oder zytologisch gesichertem, inoperablem oder metastasiertem UC mit messbarer Erkrankung; ECOG-PS: 0-3 Einschlusskriterien: ECOG-PS 3 oder GFR <50 ml/min oder Alter >75 Jahre Keine vorangegangenen Chemotherapien für fortgeschrittene Erkrankung.	therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=58)	(Intervall): 6 Zyklen (0-7), entsprechend 18 Wochen (0- 21) Follow-up: 13,5 Monate (0,2-21,3)	Studie Rekrutierung: August 2000 bis Mai 2002	ORR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, TTP, Verträglichkeit
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Weitere Studien der Sensitivitätsanalyse)						
Baitar 2011	Einarmig, prospektiv, Phase II	Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TCC des Harntrakts, mit messbarer Erkrankung nach RECIST.	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=23)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 3 Zyklen (1-6), entsprechend 9 Wochen (3- 18) Follow up: keine Angaben	Die Studie wurde im Ziekenhuisnet- werk Antwerpen, Belgien durchgeführt. Rekrutierung: April 2003 -	<u>Primärer Endpunkt:</u> Tumoransprechraten <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		WHO PS von 0, 1, 2. Keine Einschränkungen hinsichtlich der Kreatinin-Clearance. Keine vorangegangenen Chemotherapien.			März 2007	
Bamias 2006	Einarmig, prospektiv, Phase II	Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Blasenkarzinom, mit messbarer Erkrankung nach RECIST. GFR >30 ml/min Keine vorangegangenen Chemotherapien. ECOG-PS: 0-3.	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=60)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 6 Zyklen (0-9), entsprechend 0-54 Wochen Follow up: 18,4 Monate (0,2-21,3)	Multizentrische Studie (Athen, Rio Patras, Thessaloniki, Piraeus; Griechenland) Rekrutierung: Juni 2002 bis November 2003	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, TTP, Verträglichkeit
Dogliotti 2007	RCT, offen, parallel (zweiarmig)	Patienten mit mit histologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Übergangszell-	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=55)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (1-6) entsprechend 12 Wochen (3- 18) Follow-up: Median 6,9 Monate	17 Zentren (Italien: 15, Türkei: 2) Rekrutierung: August 2000 bis Dezember 2002	<u>Primärer Endpunkt:</u> Toxizität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tumoransprechraten, TTP, medianes

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		karzinom; ECOG-PS: 0-2. Kreatinin-Clearance ≥60 ml/min				Überleben
Helke 2006	Einarmig, prospektiv	Patienten mit metastasiertem, im CT messbaren UC; ECOG-PS: 0-2.	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=30)	Mediane Behandlungsdauer (Intervall): 4 Zyklen (2-6) entsprechend 12 Wochen (6- 18) Follow-up: Median 10 Monate (3-64)	Urologische Klinik des Carl- Thiem- Klinikums Cottbus, Deutschland. Rekrutierung: Februar 1999 - Juni 2004	<u>Endpunkte:</u> Tumoransprechraten, TTP, medianes Überleben, Toxizität
Nogué- Aliguer 2003	Einarmig, prospektiv	Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TCC des Urothels im Stadium IV. Karnofsky PS ≥60. Vorangegangene adjuvante/neoadjuvan te Chemotherapien bis zu 6 Monate vor Studienbeginn erlaubt.	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=41)	Mittlere Behandlungsdauer (Intervall): 5,5 Zyklen (1-8), entsprechend 16,5 Wochen (3-24) Follow-up: Median 11,2 Monate	14 Zentren in Spanien. Rekrutierung: Februar 1999 - Oktober 1999	<u>Endpunkte:</u> Tumoransprechraten, medianes Überleben, PFS, Toxizität, Lebensqualität
Shannon 2001	Einarmig, prospektiv	Patienten mit histologisch oder	Kombinations- therapie mit	Mittlere Behandlungsdauer (Intervall): 5 Zyklen (2-6),	Ein Zentrum, Sydney,	Zielkriterien: ORR, TTP, OS und

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		zytologisch gesichertem, fortgeschrittenem/ metastasiertem Übergangszell- karzinom des Urothels mit messbarer Läsion. ECOG-PS ≤3. Keine Restriktionen hinsichtlich der Nierenfunktion. Vorangegangene Chemotherapie im adjuvanten Setting oder für metastasierter Erkrankung war erlaubt, wenn mindestens 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen.	Gemcitabin plus Carboplatin (n=17)	entsprechend 15 Wochen (6- 18) Follow-up: Median 8,5 Monate (2-19)	Australien. Rekrutierung: Juni 1998 und Oktober 1999	Verträglichkeit.
Xu 2007	Einarmig, prospektiv, Phase II	Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TCC der Blase, der Harnleiter oder des	Kombinations- therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (n=41)	Mittlere Behandlungsdauer (Intervall): 5 Zyklen (1-6), entsprechend 15 Wochen (3- 18) Follow-up: Median 19,2 Monate (10-35)	Rekrutierung: Januar 2003 bis Juni 2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechrage, <u>Sekundäre</u> <u>Endpunkte:</u> OS, PFS, Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Nierenbeckens. ECOG-PS: 0-2. Kreatinin-Clearance ≥30 ml/min Vorgegangene Chemotherapie (adjuvant oder für metastasierte Erkrankung) war erlaubt, wenn mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss abgeschlossen				
DCO: Data cut-off; PS: Performance Status; TCC: Übergangszellkarzinom (des Urothels); UC: Urothelkarzinom Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt: 4. Juli 2016) [22]; Baitar 2011 [9]; Bamias 2006 [10]; Bamias 2007 [3]; Bellmunt 2001;[4] Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Dogliotti 2007 [11]; Helke 2006 [12]; Linardou 2004 [7]; Nogué-Aliguer 2003 [13]; Shannon 2001 [14]; Xu 2007 [15]						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab		
IMvigor210	Kohorte 1: Atezolizumab 1.200 mg i.v. alle 21 Tage als Monotherapie	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <p>Keine Vorbehandlung mit Chemotherapie für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes oder rezidivierendes Urothelkarziom. Jede zugelassene Krebstherapie einschließlich Chemo- oder Hormontherapie ab drei Wochen vor Studienbeginn verboten; Ausnahmen: palliative Radiation von Knochenmetastasen oder Weichgewebläsionen bis spätestens 7 Tage vor Baseline-Bildgebung, Hormonersatztherapie oder orale Kontrazeptiva.</p> <p>Bei Patienten mit vorangegangener adjuvanter/neoadjuvanter Chemotherapie oder Chemoradiatio musste die letzte Behandlung >12 Monate zurückliegen.</p> <p>Vorangehende lokale intravesikale Chemotherapie oder Immuntherapie bis zu vier Wochen vor Beginn der Prüfbehandlung erlaubt.</p> <p>Vorbehandlung mit Anti-CTLA-4 nur erlaubt, wenn seit der letzten Dosis mindestens fünf Halbwertszeiten vergangen waren (etwa 75 Tage) und keine schweren immunvermittelten Reaktionen auf Anti-CTLA-4 bekannt waren.</p> <p>Vorherige Behandlung mit Krebsvakzinen oder zellulärer Immuntherapie war erlaubt.</p> <p>Behandlung mit systemischen Immunstimulantien nur bis 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels vor erster Prüfbehandlung erlaubt.</p> <p>Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva nur bis zwei Wochen vor erster Prüfbehandlung erlaubt. Ausnahmen: Akutbehandlung mit systemischen Immunsuppressiva in niedriger Dosis mit Zustimmung des klinischen Monitors erlaubt (z.B.: Einzeldosis Dexamethason gegen Übelkeit).</p> <p>Inhalative Kortikosteroide und Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden oder Mineralkortikoiden (z.B. bei NNR-Insuffizienz) in physiologischen Dosen erlaubt.</p> <p>Keine Prämedikation vor der ersten Dosis von Atezolizumab erlaubt, Prämedikation im Ermessen des Prüfarztes nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor vor den nachfolgenden Infusionen erlaubt.</p> <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung</u></p> <p>Symptomatische Behandlung infusionsbedingter Reaktionen z. B. mit Paracetamol, Ibuprofen, Diphenhydramin, Famotidin, einem anderen H₂ Rezeptor-Antagonisten oder anderen standardmäßig</p>

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		<p>üblichen Arzneimitteln .</p> <p>Begleitende, systemische Kortikosteroide und Tumor-Nekrose-Faktor-α-Inhibitoren im Ermessen des Prüfarztes nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor erlaubt.</p> <p>Inhalative Kortikosteroide und Mineralkortikoide für Patienten mit orthostatischer Hypotonie oder NNR-Insuffizienz erlaubt.</p> <p>Megestrol als Appetitstimulans erlaubt.</p> <p>Influenza-Impfung nur während der Influenza-Saison (etwa Oktober bis März; Influenza-Lebendimpfstoffe nicht erlaubt).</p> <p>Hormontherapie mit Agonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons oder Antagonisten zur Behandlung von Prostatakrebs, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, prophylaktische oder therapeutische Antikoagulationstherapie erlaubt.</p>
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Hauptanalyse)		
Bamias 2007	Gemcitabin 1.250 mg/m ² i.v. an Tag 1, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 2,5) an Tag 1, alle zwei Wochen	G-CSF wurde nur bei neutropenischem Fieber verabreicht oder wenn eine häufige Anpassung der Dosierung aufgrund von Neutropenie erforderlich war.
Bellmunt 2001	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5-5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Nach dem Einschluss von 8 Patienten wurde die Dosis von Carboplatin von einer Ziel-AUC von 5 auf 4,5 reduziert.
Carles 2000	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Ondansetron (8 mg) and Dexamethason wurden zur Kontrolle von Erbrechen verabreicht.
De Santis 2012	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5) an Tag 1, alle 3 Wochen	G-CSF bei Patienten mit nicht ausreichender Dosismodifikation erlaubt.
Linardou 2004	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 4) an Tag 1, alle 3 Wochen	G-CSF im Falle von Neutropenie vom Grad 3/4
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (Weitere Studien der Sensitivitätsanalyse)		
Baitar 2011	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen	5-Hydroxytryptamin-3-Antagonisten und Kortikosteroide wurden prophylaktisch 30 min vor Beginn der Carboplatin-Infusion verabreicht, gefolgt von einer 5-tägigen Behandlung mit oralen Dopaminantagonisten. Dosis-Anpassungen konnten nach Auftreten von Toxizitäten vorgenommen werden.

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Bamias 2006	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Antiemetische Therapie wurde standardmäßig verabreicht. Hämatopoietische Wachstumsfaktoren wurden nicht prophylaktisch eingesetzt
Dogliotti 2007	Gemcitabin 1.250 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 2, alle 3 Wochen	G-CSF, Erythropoietin, Bluttransfusionen bei Bedarf
Helke 2006	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Alle Patienten erhielten routinemäßig eine antiemetische Medikation mit Dolasetron (100 mg i.v.) an den Zyklustagen 1 und 8.
Nogué-Aliguer 2003	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Antiserotoninerge Substanzen und Dexamethason wurden zur Kontrolle von Erbrechen eingesetzt.
Shannon 2001	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin i.v. über eine Stunde an Tag 1, dosiert nach AUC=5 (Calvert Formel), alle 3 Wochen	Bluttransfusionen, antiemetische Therapie, und Schmerzmittel wurden nach Bedarf eingesetzt
Xu 2007	Gemcitabin 1.200 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8, plus Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen	Bluttransfusionen, antiemetische Therapie, und Schmerzmittel wurden bei Bedarf eingesetzt
Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; Baitar 2011 [9]; Bamias 2006 [10]; Bamias 2007 [3]; Bellmunt 2001 [4]; Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Dogliotti 2007 [11]; Helke 2006 [12]; Linardou 2004 [7]; Nogué-Aliguer 2003 [13]; Shannon 2001 [14]; Xu 2007 [15]		

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien (Hauptanalyse) – weitere Untersuchungen

Baseline-Charakteristika	IMvigor210 (Kohorte 1)	Bamias 2007	Bellmunt 2001	Carles 2000	De Santis 2012 (Carbo/Gem-Arm)	Linardou 2004
N (Patienten eingeschlossen)	119	34	16	17	119	56
Alter [Jahre]: Median (Intervall)	72 (51-92)	75,5 (57-84)	68 (47-75)	69 (54-78)	70 (36-87)	75 (54-86)
Geschlecht: W/M [%]	19,3/80,7	17,6/82,4	25,0/75,0	23,5/76,5	24,4/75,6	14,3/85,7
ECOG/Karnofsky PS (% Patienten)	ECOG-PS: 0 (37,8) 1 (42,0) 2 (20,2)	ECOG-PS: 0/1 (32) 2/3 (68)	ECOG-PS: 0 (18,8) 1 (62,5) 2 (18,8)	Karnofsky PS: 100 (11,8) 90 (5,9) 80 (41,2) 70 (35,3) 50 (5,9)	ECOG-PS: 0 (16,8) 1 (38,7) 2 (44,5)	ECOG-PS: 0 (14) 1 (39) 2 (23) 3 (23)
Kreatinin-Clearance [ml/min]	Clearance (% Patienten) <60 (70,6) ≥60 (29,4)	Median (Intervall) 45 (30–80)	Clearance (% Patienten) >60 ml/min (18,8) 30-60 ml/min (56,3) <30 ml/min (25,0)	Median (Intervall) 50 (21-55)	Median (Intervall) 50 (31-128)	Median (Intervall) 50 (30-87,5)
ECOG-PS 2 plus Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min: n (%)	8 (6,7)	k.A.	k.A.	k.A.	32 (26,9)	k.A.
Primärtumor-						

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

Baseline-Charakteristika	IMvigor210 (Kohorte 1)	Bamias 2007	Bellmunt 2001	Carles 2000	De Santis 2012 (Carbo/Gem-Arm)	Linardou 2004
Lokalisation:						
Blase	77 (64,7)	30 (88)	k.A.	k.A.	90 (75,6)	56 (100)
Nierenbecken	20 (16,8)	3 (9)			12 (10,1)	
Ureter	13 (10,9)	1 (3)			12 (10,1)	
Urethra	8 (6,7)				3 (2,5)	
Andere	1 (0,8)				2 (1,7)	
n (%)						
Viszerale Metastasen:						
ja	78 (65,5)	15 (44)	8 (50)	k.A.	55 (46,2)	24 (43)
nein	41 (34,5)	19 (56)	8 (50)		64 (53,8)	32 (57)
n (%)						
Lebermetastasen:		k.A.				
ja	25 (21,0)		3 (18,8)	2 (11,8)	20 (16,8)	10 (18)
nein	94 (79,0)		13 (81,2)	15 (88,2)	99 (83,2)	
n (%)						
Bajorin-Risikofaktoren:		k.A.	k.A.	k.A.		k.A.
0	35 (29,4)				45 (37,8)	
1	66 (55,5)				40 (33,6)	
2	18 (15,1)				34 (28,6)	
n (%)						
k.A.: keine Angaben; M: männlich; n: Anzahl der Patienten mit Baseline-Charakteristikum; W: weiblich						
Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 4. Juli 2016) [19]; Bamias 2007 [3]; Bellmunt 2001 [4]; Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Linardou 2004 [7]						

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien - Erweiterter Studienpool (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Baseline-Charakteristika	Baitar 2011	Bamias 2006	Dogliotti 2007 (Carbo/Gem-Arm)	Helke 2006	Nogué-Aliguer 2003	Shannon 2001	Xu 2007
N (Patienten eingeschlossen)	23	60	55	30	41	17	41
Alter [Jahre]: Median (Intervall)	67 (51-84)	69 (44-80)	67 (36-76)	68 (47-82)	66 (52-85)	69 (54-78)	64,5 (45-75)
Geschlecht: W/M [%]	8,7/91,3	18/82	12,7/87,3	33,3/66,6	19,5/80,5	35,3/64,7	24,4/75,6
ECOG/Karnofsky-PS (% Patienten)	ECOG-PS: 0 (0,0) 1 (73,9) 2 (26,1)	ECOG-PS: 0/1 (87) 2/3 (13)	ECOG-PS: 0 (41,8) 1 (43,6) 2 (14,5)	ECOG-PS: 0 (10) 1 (46,7) 2 (50)*	Karnofsky-PS: 100 (14,6) 90 (34,1) 80 (14,6) 70 (29,3) 60 (7,3)	ECOG-PS: 0 (23,5) 1 (47,1) 2 (29,4)	ECOG-PS: 0 (21,9) 1 (65,9) 2 (12,2)
Kreatinin-Clearance [ml/min]	Median (Intervall) 62 (29-122)	Clearance (% Patienten): >50 (78,3)	k.A.	Median (Intervall) 60 (31-94)	Clearance (% Patienten) ≥30 bis <60 (53,7) ≥60 (46,3)	Median (Intervall) 56 (34-90)	Clearance (% Patienten) ≥30 bis <60 (19,5) ≥60 (80,5)
ECOG-PS 2 plus Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min: n (%)	k.A.	k.A.	k.A.	9 (30)	k.A.	k.A.	k.A.
Primärtumor Lokalisation: Blase Nierenbecken Ureter	20 (87,0) 3 (13,0)	51 (85) 6 (10) 3 (5)	k.A.	27 (90,0) 1 (3,3) 2 (6,6)	k.A.	13 (76,5) 3 (17,6) 1 (5,9)	30 (73,2) 6 (14,6) 5 (12,2)

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

Baseline-Charakteristika	Baitar 2011	Bamias 2006	Dogliotti 2007 (Carbo/Gem-Arm)	Helke 2006	Nogué-Aliguer 2003	Shannon 2001	Xu 2007
Urethra Andere n (%)							
Viszerale Metastasen: ja nein n (%)	12 (52,2) 11 (47,8)	31 (52) 29 (48)	k.A.	k.A.	13 (31,7) 28 (68,3)	9 (53)	k.A.
Lebermetastasen: ja nein n (%)	7 (30,4) 16 (69,6)	12 (20) 48 (80)	10 (18,2)	6 (20,0) 24 (80,0)	1 (2,4) 40 (97,6)	5 (29,4)	5 (12,2)
Bajorin-Risikofaktoren: 0 1 2 n (%)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
k.A.: keine Angaben; M: männlich; n: Anzahl der Patienten mit Baseline-Charakteristikum; W: weiblich *: fehlerhafte Angabe in der Publikation Quellen: Baitar 2011 [9]; Bamias 2006 [10]; Dogliotti 2007 [11]; Helke 2006 [12]; Nogué-Aliguer 2003 [13]; Shannon 2001 [14]; Xu 2007 [15]							

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

IMvigor210

Design der Studie

Die Studie IMvigor210 (GO292923) ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II, welche in Übereinstimmung mit der Konvention von Helsinki und den internationalen für gute klinischer Praxis (ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice Guidelines) durchgeführt wurde. Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind. Für diese Patienten besteht ein erheblicher Bedarf für neue Interventionen mit reduzierter Toxizität und besserer Wirksamkeit im Vergleich zum gegenwärtigen Therapiestandard. Die Patienten wurden in IMvigor210 zwei Kohorten zugeordnet (siehe Abbildung 8): Patienten, die bislang keine Chemotherapie zur Behandlung der Grunderkrankung erhalten hatten und die für eine Erstlinientherapie mit Cisplatin ungeeignet waren (Kohorte 1, bewertungsrelevant), und Patienten, deren Erkrankung während oder nach mindestens einer Platin-basierter Therapie fortgeschritten war (Kohorte 2, nicht bewertungsrelevant).

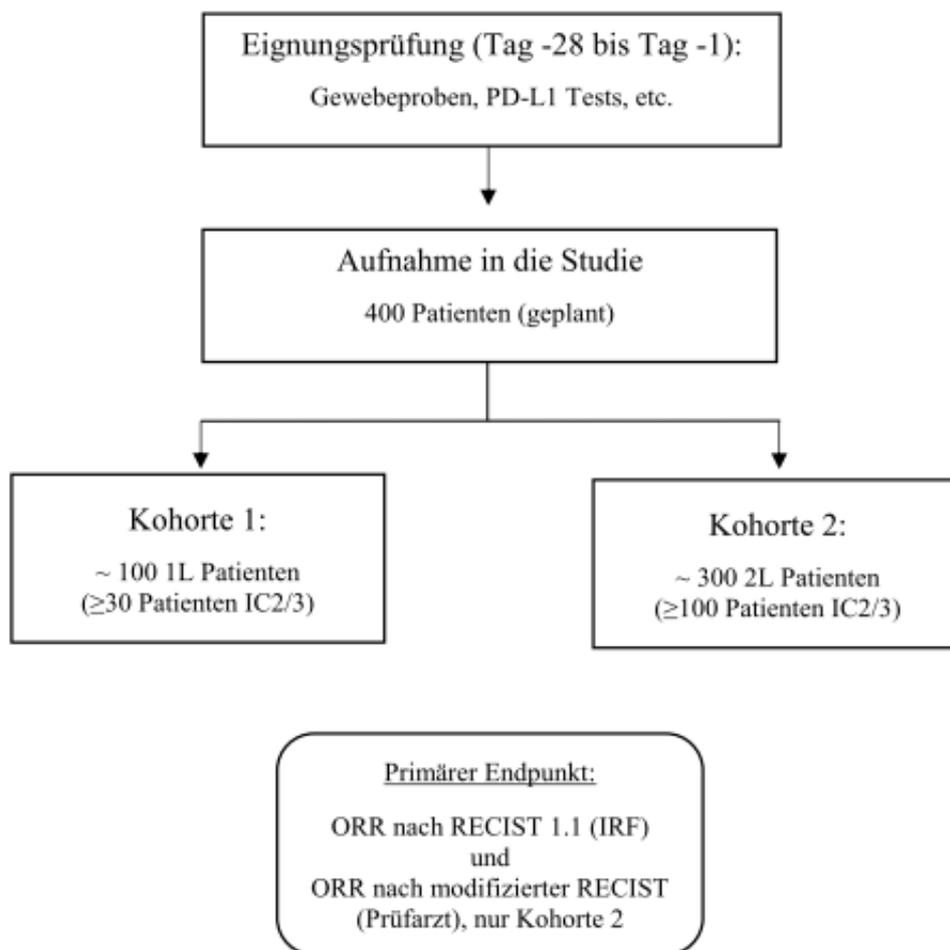


Abbildung 8: Geplantes Design der IMvigor210-Studie

1L: Erstlinienbehandlung; 2L: Zweitlinienbehandlung; IC: Tumor-infiltrierende Immunzellen; IRF: Unabhängige Bewertungseinrichtung

Die Studie bestand aus einer Screening-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Die Patienten wurden so lange hinsichtlich des Überlebens überwacht, bis alle Patienten verstorben oder bei der Nachbeobachtung verloren gegangen waren („lost to follow-up“) oder der Sponsor entschieden hatte, die Studie zu beenden, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Aufgrund des einarmigen, nicht-randomisierten Designs der Studie IMvigor210 beinhaltet die ITT-Population gemäß Studienprotokoll alle behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Atezolizumab erhalten hatten. Wegen des Vorliegens einer einarmigen Studie als relevanter Evidenz für die Bewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips die Einhaltung eines konsekutiven Patienteneinschlusses verstanden (Definition siehe 4.4.1). Weitere Angaben zum Design der Studie sind in Tabelle 4-82 (Anhang 4-E) aufgeführt.

In diesem Dossier ist die Kohorte 1 der IMvigor210 die bewertungsrelevante Population, alle folgenden Angaben beziehen sich deshalb auf diese Population (gegenständliches Anwendungsgebiet). Die Kohorte 2 wird im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

Studienpopulation

Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit histologisch oder zytologisch gesichertem lokal fortgeschrittenem (T4b, jedes N oder jedes T, N 2 – 3) oder metastasiertem (M1, Stadium IV) UC, einem ECOG-PS von 0 – 2 und einer Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen konnten an der Studie teilnehmen. Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie waren eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 sowie eine adäquate hämatologische Funktion und adäquate Endorganfunktion (Leber- und Nierenfunktionstests, Koagulationstests). Nur Patienten, deren Tumore histologisch hinreichend gesichert waren und von denen ausreichend Gewebe für die PD-L1-Testung verfügbar war, konnten an der Studie teilnehmen. Es wurden nur Patienten in die Kohorte 1 eingeschlossen, die nicht mit einer Chemotherapie in der gegenständlichen Indikation vorbehandelt waren. Patienten, die sich zuvor einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie oder einer Chemo-/Strahlentherapie unterzogen hatten, galten als nicht vorbehandelt, wenn das therapiefreie Intervall mindestens 12 Monate betrug. Eine vorherige lokale, intravesikuläre Therapie oder Immuntherapie war erlaubt, vorausgesetzt die Behandlung war mindestens vier Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen worden. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-82 (Anhang 4-E) dargestellt.

Die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeigneten Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR >30 und <60 ml/min)
- Hörverlust von 25 dB bei zwei angrenzenden Frequenzen
- Periphere Neuropathie des Grades ≥ 2
- ECOG-PS von 2

Das mittlere Alter der Patienten betrug 71,8 Jahre (Bereich: 51 –92 Jahre) und die Mehrzahl der Patienten war männlich (80,7%). Die Patienten waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft (90,8%). Einen prognostisch ungünstigen ECOG-PS von 2 wiesen 20,2% der Patienten auf, und 69,7% der Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion, während bei einem Anteil der Patienten (6,7%) beide Kriterien erfüllt waren. Eine eingeschränkte Nierenfunktion war der häufigste Grund, aus dem die Patienten für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren. Der Anteil der Patienten mit viszerale Metastasen und einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min oder niedriger war mit 65,5% bzw. 70,6% hoch. Bei 15,1% der Patienten lagen zwei Bajorin-Risikofaktoren vor. Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich daher um ältere Patienten mit insgesamt ungünstiger Prognose. Alle Patienten (100%) hatten

mindestens eine Begleiterkrankung. Die häufigsten Begleiterkrankungen ($\geq 20\%$) waren Hypertonie (64,7%), Rückenschmerz (28,6%), Obstipation (27,7%), Ermüdung (26,9%), Hyperlipidämie (25,2%) und gastroösophageale Refluxerkrankung (22,7%) [19].

Bei insgesamt 64,7% der Patienten war der Primärtumor in der Blase lokalisiert, und bei der Mehrzahl der Patienten war die Erkrankung zu Studienbeginn bereits metastasiert (92,4%). Neben der hohen Zahl von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts, die prognostisch ungünstig sind [62], weist auch der geringe Anteil von Patienten ohne Fernmetastasierung (26% hatten ausschließlich Lymphknotenmetastasen) das Patientenkollektiv als stark risikobelastet aus.

27,7% der Patienten waren intravesikulär mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vorbehandelt worden, und 34,5% hatten sich zuvor einer Zystektomie unterzogen. Eine vorherige Radiotherapie wurde bei nur 12 Patienten (10,1%) dokumentiert. Die Mehrzahl der Patienten hatte vor Studienbeginn keine systemische Chemotherapie erhalten (82,4%). Nur zwei (1,7%) bzw. 22 Patienten (18,5%) waren mit einem adjuvanten oder neoadjuvanten Regime vorbehandelt worden, und die Erkrankung war bei diesen Patienten nach ≥ 12 Monaten fortgeschritten.

Die Verteilung des PD-L1-Status der Tumor-infiltrierenden Zellen (Tumor-infiltrating immune cells, IC) war weitgehend ausgeglichen (IC0 32,8%, IC1 40,3%, IC2/3 26,9% der ITT-Population). Die demographischen Charakteristika waren zwischen den IC-Subgruppen insgesamt vergleichbar [19].

Intervention

Die Patienten wurden alle drei Wochen in den Studienzentren mit 1.200 mg Atezolizumab i.v. behandelt. Nur geschultes Studienpersonal durfte die Infusionen verabreichen. Die erste Dosis wurde über 60 Minuten (± 15) unter Überwachung der Vitalzeichen infundiert. Bei guter Verträglichkeit konnten die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten (± 30) verabreicht werden. Ab der zweiten Infusion war eine Vorbehandlung im Ermessen des Prüfarztes nach Absprache mit dem medizinischen Monitor erlaubt. Dosismodifikationen waren nicht vorgesehen, im Falle von z. B. infusionsbedingten Reaktionen konnten die Infusionen allerdings nach festgelegten Regeln verzögert verabreicht werden. Die Patienten wurden bis zur Dokumentation einer radiologisch gesicherten Progression nach RECIST v1.1 behandelt.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt für die Kohorte 1 war die durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (IRF) ermittelte ORR gemäß RECIST v1.1. Der Endpunkt war als Anteil derjenigen Patienten definiert, deren bestes Ergebnis ein PR oder CR war.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse der ORR umfasste alle Patienten der ITT-Population mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu Baseline. In die ITT-Population wurden alle Patienten eingeschlossen, die die Studienmedikation Atezolizumab unabhängig von der Dosis erhalten hatten.

Studiendauer

Der erste Patient wurde am 13.05.2014 und der letzte Patient am 20.03.2015 in die Studie eingeschlossen. Der Datenschnitt der primären Analyse für die Kohorte 1 war der Zeitpunkt, zu dem der letzte eingeschlossene Patient protokollgemäß zumindest über eine Dauer von 24 Wochen beobachtet worden war; dies war der 14.09.2015. Zu diesem Zeitpunkt waren die Daten zum OS noch nicht „reif“.

Datenschnitte

Eine Analyse zur Entscheidung über die Weiterführung der Studie („futility analysis“) war nach Einschluss der ersten 100 Patienten in Kohorte 2, die mindestens 18 Wochen nachbeobachtet worden waren, prospektiv geplant. Die Entscheidung basierte auf Daten zur durch die Prüfer ermittelten ORR gemäß RECIST v1.1. sowie auf Daten zur Verträglichkeit. Ein unabhängiges Daten-Koordinierungszentrum stellte dem Expertengremium die Daten zur Verfügung. Am 09.04.2015 empfahl das Expertengremium, die Studie ohne Modifikationen fortzusetzen.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse der Kohorte 2 (Nachbeobachtung des letzten Patienten über mindestens 24 Wochen) war eine Zwischenauswertung der Kohorte 1 prospektiv geplant. In dieser Zwischenauswertung wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts über mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren (1. Datenschnitt vom 5. Mai 2015). Die Primäranalyse der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte eingeschlossene Patient dieser Kohorte 24 Wochen nachbeobachtet worden war (2. Datenschnitt vom 14. September 2015). Der darauffolgende 3. Datenschnitt wurde am 14. März 2016 aufgrund einer FDA-Anforderung durchgeführt, ein Jahr nach Einschluss des letzten Patienten in Kohorte 1. Der 4. Datenschnitt wurde am 4. Juli 2016 durchgeführt, um die Fragen der EMA im Zulassungsprozess zu beantworten.

Tabelle 4-40: Datenschnitte in Studie IMvigor210

Auswertungen Kohorte 1	Datenschnitt	Rationale
Erster Datenschnitt N=118 (ITT) Medianes FU: 4,2 Monate	05. Mai 2015 [20]	Prospektiv geplante Zwischenauswertung
Zweiter Datenschnitt N=119 (ITT) Medianes FU: 8,5 Monate (FU-Periode ≥ 6 Monate)	14. September 2015 [19]	Primäranalyse für ORR
Dritter Datenschnitt N=119 (ITT) Medianes FU: 14,4 Monate (FU-Periode ≥ 12 Monate)	14. März 2016 [21]	Auf Anfrage der FDA; ein Jahr nachdem der letzte Patient in die Kohorte 1 der Studie eingeschlossen wurde
Vierter Datenschnitt N=119 (ITT) Medianes FU: 17,2 Monate (FU-Periode ≥ 15 Monate)	04. Juli 2016 [22]	Durchgeführt um Fragen der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses zu beantworten
FU Periode: in Bezug auf den letzten eingeschlossenen Patienten (30 März 2015); ITT: Intention-to-treat-Population; FU: Follow-Up		

Im Rahmen dieses Dossiers werden zu den Wirksamkeitsendpunkten alle Daten aus den vorliegenden Datenschnitten dargestellt. Für den primären Endpunkt ORR wird gemäß Studienprotokoll der 2. Datenschnitt als maßgeblich angesehen. Zu diesem Zeitpunkt wird ORR aufgrund der Fallzahlberechnungen als „reif“ betrachtet und deswegen eine statistische Auswertung als aussagekräftig angesehen. Das ORR bildet das Tumoransprechen ab, welches dem Progress im zeitlichen Verlauf vorgelagert ist. Deshalb können die weiteren Morbiditätsendpunkte PFS und DOR, welche den Progress betrachten, nicht zum gleichen Zeitpunkt wie ORR als reif angesehen werden. Das Gleiche gilt für den Mortalitätsendpunkt OS, der durch das Ereignis Tod definiert wird. Für die Endpunkte PFS, DOR und OS wird deshalb der 4. Datenschnitt vom 4. Juli 2016 als der maßgebliche Zeitpunkt betrachtet. Insbesondere für die Analysen des historischen Vergleichs zum OS (Gesamtüberleben und 1-Jahres Überlebensrate) wurde dieser Datenschnitt herangezogen.

Die Verträglichkeitsanalysen basieren auf dem letzten zur Verfügung stehenden Datenschnitt, da sich das Nebenwirkungsprofil von Atezolizumab auf Grundlage der kumulativen Verträglichkeitsdaten am sinnvollsten beurteilen lässt. Dies gilt auch für die Analysen des historischen Vergleichs.

Analysepopulation und Patientenfluss

In die Analyse des ersten Datenschnitts wurden 122 Patienten der Kohorte 1 eingeschlossen, von denen 118 mit Atezolizumab behandelt worden waren [20].

Zum Zeitpunkt der primären Analyse zur ORR (14.09.2015) umfasste die Kohorte 1 123 Patienten, von denen 119 Patienten mit Atezolizumab behandelt worden waren. Zwei Patienten der ursprünglichen Kohorte 2 und ein Patient der ursprünglichen Kohorte 1 wurden der jeweils anderen Kohorte zugeteilt, da die ursprüngliche Zuteilung (05.05.2015) nach erneuter Überprüfung inkorrekt gewesen war (siehe Abbildung 74). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 72,3% der behandelten Patienten die Behandlung beendet. Insgesamt 46 Patienten waren verstorben (37,0% innerhalb von ≤ 30 Tagen und 63,0% nach >30 Tagen nach der letzten Dosis). Insgesamt 52 Patienten (43,7%) der Kohorte 1 hatten die Studie abgebrochen, von denen die meisten verstorben waren (46 von 119; 38,7%) [19]. Die ITT-Population, die auswertbare ORR- und die Sicherheits-Population umfassten jeweils 119 Patienten (96,7%) d. h. alle Patienten, die mindestens einmal Atezolizumab erhalten hatten. Alle Patienten waren über mindestens 24 Wochen beobachtet worden [19].

Das in die IMvigor210-Studie eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demographischer und anderer Charakteristika für Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC repräsentativ. Es handelt sich um ältere Patienten (Median: 72 Jahre) mit Komorbidität, die für eine Cisplatin-basierte Intervention nicht geeignet sind. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt in Deutschland 73 bzw. 77 Jahre bei Männern bzw. Frauen [16], sodass für die oben angeführten Kriterien eine Vergleichbarkeit mit dem deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Die meisten der Studienzentren befanden sich in den USA (43 Zentren), sieben Zentren lagen in Kanada und 19 Zentren in Europa, einschließlich der drei Zentren in Deutschland. Vierzehn der ursprünglich 123 eingeschlossenen Patienten der Kohorte 1 stammten aus Europa, sechs Patienten aus Kanada und 103 Patienten aus den USA. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 war kaukasischer Herkunft (90,8%) [19]; auch in dieser Hinsicht ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

Carbo/Gem-Vergleichsstudien – historischer Vergleich (Hauptanalyse)

Die für die Hauptanalyse des historischen Vergleichs relevanten Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-38 dargestellt.

Bamias 2007

Die prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie wurde in zwei Zentren in Griechenland durchgeführt. Sie umfasste 34 Patienten mit fortgeschrittenem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet waren (siehe Anhang 4-E). Die Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: ECOG Performance-Status ≥ 2 , reduzierte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder andere Komorbiditäten, die eine

Cisplatin-Anwendung ausschließen, wie beispielsweise eine herabgesetzte kardiale Funktion, eine vorbestehende Grad 2-Neuropathie oder ein Hörverlust jeden Grades.

Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG Performance-Status 0-3, die keine Chemotherapie für die definierte Erkrankung erhalten hatten. Vorangegangene adjuvante oder neo-adjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn vor Studieneinschluss ein mindestens 12 Monate langes therapiefreies Intervall vorlag.

Carboplatin wurde i.v. an Tag 1 alle zwei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 2,5 (Calvert-Berechnung). Gemcitabin 1.250 mg/m² wurde an Tag 1 als intravenöse Infusion verabreicht. Es waren 8 Zyklen geplant, die Behandlung konnte jedoch für Therapieresponder fortgesetzt werden.

Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der ORR, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS, des PFS und der Verträglichkeit. Alle eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung der Verträglichkeit ein. Von 34 Patienten standen 11 Patienten (32,4%) nicht für die Beurteilung des Therapieansprechens zur Verfügung, da sie entweder gestorben waren (n=8) oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten (n=3). Diese Patienten wurden nach dem Intention-to-treat-Konzept als Non-Responder gewertet [3].

Bellmunt 2001

Das Ziel der prospektiv geplanten, einarmigen Studie war die Erhebung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie von Gemcitabin mit Carboplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden 16 Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren (WHO Performance-Status 2 und/oder Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min). Eine vorangegangene Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung (2 Patienten) oder eine adjuvante/neoadjuvante Behandlung (3 Patienten) waren erlaubt. Patienten mit einem WHO Performance-Status von 3 oder 4 wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde in einer intravenösen Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 alle drei Wochen verabreicht. Carboplatin wurde i.v. über eine Stunde an Tag 1 alle drei Wochen mit einer Ziel-AUC von 5 verabreicht. Aufgrund schwerer hämatopoetischer Nebenwirkungen wurde die Ziel-AUC von Carboplatin nach dem Einschluss von acht Patienten für die nachfolgenden acht Patienten auf 4,5 reduziert.

Neben der Bestimmung einer sicheren Dosierung der Intervention wurden post-hoc die Ansprechraten auf die Behandlung erhoben. Alle eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung der Endpunkte ein [4].

Carles 2000

Die Studie war eine prospektiv geplante einarmige Phase II-Studie, die in drei Zentren durchgeführt wurde. Ziel der Studie war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin bei Patienten mit

fortgeschrittenem/metastasiertem UC, die wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden 17 Patienten unter 80 Jahren, die nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelt waren. Relevante Einschlusskriterien waren: ein Karnofsky Performance-Status $\geq 50\%$, eine normale kardiovaskuläre Funktion und eine normale Leberfunktion, eine Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 55 ml/min und mindestens eine messbare Läsion.

Gemcitabin 1.000 mg/m^2 wurde i.v. an den Tagen 1 und 8 verabreicht. Intravenöse Infusionen von Carboplatin mit einer Ziel-AUC von 5 wurden an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus verabreicht. Die Behandlung wurde nach maximal 6 Zyklen oder nach Krankheitsprogression beendet.

Primäre Zielkriterien waren die Ansprechraten und die Rate relevanter unerwünschter Ereignisse. Als sekundärer Endpunkt wurde das OS erhoben. Alle Patienten wurden in die Auswertung der Verträglichkeit und des OS eingeschlossen. Auf Grund eines behandlungsbedingten Todesfalles standen nur 16 der 17 Patienten für die Auswertung des Tumorsprechens zur Verfügung [5].

De Santis 2012 (EORTC 30986)

Die Studie war eine randomisierte zweiarmige Phase II/III-Studie, die in 11 Ländern (29 Zentren) durchgeführt wurde. Das Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Carboplatin-haltigen Interventionen (Carboplatin plus Gemcitabin versus Methotrexat plus Carboplatin plus Vinblastin [M-CAVI]) bei Patienten mit UC (siehe Anhang 4-E).

Alle Patienten mussten für eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet sein (WHO PS von 2 und/oder GFR $>30 \text{ ml/min}$ und $<60 \text{ ml/min}$). Weitere Einschlusskriterien waren: messbare Erkrankung (nach RECIST), keine vorangegangene systemische zytotoxische oder biologische Therapie für die gegenständliche Indikation.

Es wurden 119 Patienten in den Carbo/Gem-Arm eingeschlossen. Gemcitabin 1.000 mg/m^2 wurde i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Intravenöse Infusionen von Carboplatin mit einer Ziel-AUC von 4,5 wurden an Tag 1 verabreicht. Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch auf Grund von Toxizität.

Der primäre Endpunkt war das OS, sekundäre Endpunkte waren Ansprechraten, PFS, die Verträglichkeit und die Lebensqualität. Bei allen eingeschlossenen Patienten konnten die Wirksamkeitsendpunkte ausgewertet werden, 118 Patienten standen für die Erhebung von UE zur Verfügung [6].

Linardou 2004

Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige, multizentrische Phase II-Studie an 56 Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom und zweidimensional messbarer Läsion, die

für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet waren (siehe Anhang 4-E). Als Voraussetzung für die Studienteilnahme musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: ECOG-PS 3 oder GFR <50 ml/min oder Alter >75 Jahre.

Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG-PS 0-3, die keine Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Vorangegangene adjuvante oder neo-adjuvante Chemotherapie ohne Gemcitabin war erlaubt, wenn vor Studieneinschluss ein mindestens 12 Monate langes therapiefreies Intervall vorlag.

Carboplatin wurde i.v. an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 4 (Calvert-Berechnung). Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde an Tag 1 und 8 als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Es waren 6 Zyklen geplant.

Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der ORR, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS, die TTP und die Verträglichkeit. Von den 56 eingeschlossenen Patienten wurden 55 Patienten (98,2%) für die Verträglichkeit ausgewertet, da ein Patient keine Studienmedikation erhalten hatte. Für die restlichen Endpunkte wurden die Daten aller eingeschlossenen Patienten analysiert, dabei wurden neun Patienten, die hinsichtlich des Therapieansprechens nicht auswertbar waren, nach dem Intention-to-treat-Konzept als Non-Responder behandelt [7].

Carbo/Gem-Vergleichsstudien – historischer Vergleich (weitere Studien der Sensitivitätsanalyse)

Die für die Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs relevanten Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-39 dargestellt.

Baitar 2011

Die Studie war eine prospektive, einarmige Phase II-Studie mit dem Ziel der Erhebung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden 23 Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TCC des Urothels, mit messbarer Erkrankung nach RECIST 1.1, WHO Performance-Status von 0 – 2, einer Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen, mit adäquater hämatologischer Funktion und adäquater Leberfunktion. Es existierten keine Einschränkungen für die Nierenfunktion. Vorangegangene Radiotherapie zur symptomatischen Kontrolle war erlaubt, eine umfangreiche Radiotherapie musste zumindest vier Wochen vor Studieneintritt abgeschlossen sein. Patienten mit vorangegangenen Chemotherapien für eine metastasierte Erkrankung wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Carboplatin wurde i.v. über 30 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 5 (Calvert-Berechnung). Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde an den Tagen 1 und 8 als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Es waren maximal 6 Zyklen geplant.

Das primäre Ziel der Studie war die Erhebung der Gesamtansprechrates, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS und der Verträglichkeit. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Intervention erhalten hatten, waren für den Endpunkt Verträglichkeit auswertbar. Für die Auswertung der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen standen alle 23 Patienten zur Verfügung. Da ein Patient während des ersten Zyklus verstarb, waren nur 22 Patienten hinsichtlich der hämatologischen Nebenwirkungen auswertbar. 18 von 23 Patienten erhielten mindestens zwei Zyklen der Intervention und konnten daher für die Bestimmung des OS ausgewertet werden. Zwei weitere Patienten gingen in der Nachbeobachtung verloren, somit standen 16 Patienten zur Bestimmung der Ansprechrates zur Verfügung [9].

Bamias 2006

Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige, multizentrische Phase II-Studie. Die Studie wurde in drei Zentren mit der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem an 60 Patienten mit rezidivierendem oder inoperablem (lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) Blasenkarzinom durchgeführt (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG Performance-Status 0 – 3. 24 Patienten (40%) hatten sich zuvor einer Zystektomie unterzogen, 10 Patienten (17%) hatten eine initiale Radiotherapie ihres invasiven Blasenkarzinoms erhalten. Drei Patienten waren mit adjuvanter Chemotherapie und zwei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie vorbehandelt.

Carboplatin wurde i.v. über 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 5 (Calvert-Berechnung). Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde an den Tagen 1 und 8 als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Es waren 6 Zyklen geplant, die Behandlung konnte jedoch nach Entscheidung des Prüfarztes fortgesetzt werden.

Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der ORR, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS, der TTP und der Verträglichkeit. Von den 60 Patienten waren 11 Patienten (18,3%) nicht hinsichtlich der Ansprechrates auswertbar, alle eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung des OS, der TTP und der Verträglichkeit ein [10].

Dogliotti 2007

Die Studie war eine prospektiv geplante, randomisiert kontrollierte, multizentrische Phase II-Studie, die an 110 Patienten mit fortgeschrittenem Übergangszellkarzinom des Urothels zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Gemcitabin plus Cisplatin (n=55) versus Gemcitabin plus Carboplatin (n=55) durchgeführt wurde (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG Performance-Status 0-2, die keine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten.

Im Carbo/Gem-Arm wurde Carboplatin i.v. an Tag 2 alle drei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 5. Gemcitabin 1.250 mg/m² wurde an den Tagen 1 und 8 als intravenöse Infusion verabreicht. Es waren 6 Zyklen geplant.

Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der Verträglichkeit, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS, der ORR und der TTP. Von den 55 in den Carbo/Gem-Arm eingeschlossenen Patienten wurden alle Patienten hinsichtlich der Verträglichkeit, des OS und der TTP ausgewertet. 39 Patienten gingen in die Auswertung der ORR ein [11].

Helke 2006

Die Studie war eine prospektive einarmige Interventionsstudie. Das Studienziel war die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinations-Chemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin bei Patienten mit metastasiertem UC unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Anhang 4-E).

In die Studie wurden 30 Patienten mit messbaren Läsionen aufgenommen, von denen 15 eine beeinträchtigte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min aufgewiesen hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Chemotherapie mit adjuvanter Zielsetzung nach radikaler Zystektomie bei lokal fortgeschrittenem oder lymphknotenpositivem UC erfolgte. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von ZNS-Metastasen, ein koexistentes Zweitmalignom, eine Kreatinin-Clearance <20 ml/min, eine Graviddität oder ein ECOG Performance-Status ≥ 3 .

Die Behandlung wurde wie folgt durchgeführt: Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde in einer 30-minütigen Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus appliziert. Die Carboplatininfusion (über 1 h) erfolgte am 1. Zyklustag mit einer Ziel-AUC von 4,5 nach erfolgter Gemcitabingabe und vorangestellter Hydrierung mit 1.000 ml NaCl 0,10%. Als Therapieobergrenze waren sechs Zyklen definiert.

Die erhobenen Endpunkte in dieser Studie waren das OS (medianes Überleben), das PFS, die ORR und die Rate an relevanten UE. Alle Endpunkte wurden für die gesamte Population der eingeschlossenen Patienten erhoben [12].

Nogué-Aliguer 2003

Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie. Ziel der Studie war die Erhebung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem UC.

In die Studie wurden 41 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC des Stadiums IV eingeschlossen (T4b, N0, M1 oder T2-T4a, N1-3, M1). Alle Patienten wiesen in der Computertomographie messbare Läsionen auf. Weitere Kriterien waren eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen, ein Karnofsky Performance-Status von mindestens 60 und eine Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min. Vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapien waren erlaubt, sofern sie 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen waren.

Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 infundiert. Carboplatin wurde i.v. mit einer Ziel-AUC von 5 über eine Stunde an Tag 1, alle drei Wochen appliziert. Die Behandlungsdauer war auf maximal acht Zyklen festgelegt.

Zielkriterien waren die ORR, die Rate unerwünschter Ereignisse, das OS, das PFS und die Lebensqualität. Für die berichteten Endpunkte waren alle eingeschlossenen Patienten auswertbar [13].

Shannon 2001

Die Pilotstudie war eine prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie, die an 17 Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels durchgeführt wurde (siehe Anhang 4-E).

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG Performance-Status ≤ 3 . Vorangegangene Chemotherapie im adjuvanten Setting oder bei metastasierter Erkrankung war erlaubt, wenn sie mindestens 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen worden war. Es gab keine Restriktionen hinsichtlich der Nierenfunktion.

Carboplatin wurde i.v. über eine Stunde an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 5. Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde an Tag 1 und 8 als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Es waren 6 Zyklen geplant.

Studienziele waren die Erhebung der ORR, der TTP, des OS und der Verträglichkeit.

Von den 17 eingeschlossenen Patienten wurden alle Patienten bezüglich der ORR und der Verträglichkeit ausgewertet. 16 Patienten (94,1%) gingen in die Auswertung des OS und der Zeit bis zur Progression ein [14].

Xu 2007

Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie, die an 41 eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittenem Übergangszellkarzinom des Urothels durchgeführt wurde (siehe Anhang 4-E).

Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG-PS 0-2 und einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, die keine Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Vorangegangene adjuvante oder neo-adjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn vor Studieneinschluss ein mindestens 6 Monate langes therapiefreies Intervall vorlag.

Carboplatin wurde i.v. an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Die Dosierung entsprach einer Ziel-AUC von 5. Gemcitabin 1.200 mg/m² wurde an Tag 1 und 8 als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Es waren 6 Zyklen geplant.

Primäres Ziel der Studie war die Erhebung der ORR, sekundäre Ziele waren die Erhebung des OS, des PFS und der Verträglichkeit. Von den 41 eingeschlossenen Patienten wurden 39 Patienten (95,1%) für die Wirksamkeitsanalyse ausgewertet. Für die Auswertung der Verträglichkeit standen alle eingeschlossenen Patienten zur Verfügung [15].

Vergleichbarkeit der historischen Carbo/Gem-Studien mit IMvigor210

Die Evidenz dieses Dossiers basiert auf einem historischen Vergleich der Studie IMvigor210 mit fünf prospektiven Carbo/Gem-Studien in der Hauptanalyse und 12 Studien in der Sensitivitätsanalyse. Die Hauptanalyse ist hierbei die maßgebliche Auswertung für die Ableitung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT in der Zielpopulation.

Um eine möglichst hohe Validität des historischen Vergleichs zu gewährleisten, muss sichergestellt werden, dass die Patientencharakteristika der mit Carbo/Gem behandelten Patienten (historische Vergleichsstudien) eine hohe Ähnlichkeit mit den Atezolizumab behandelten Patienten (IMvigor210) aufweisen. Insbesondere sollte die Verteilung wichtiger prognostischer Faktoren zwischen den beiden Patientengruppen nicht zuungunsten Carbo/Gem behandelter Patienten verteilt sein.

Betrachtet man die Populationen der in die Hauptanalyse eingeschlossenen Carbo/Gem-Studien im Vergleich zu IMvigor210, so zeigt sich in Bezug auf Alters- und Geschlechtsverteilung ein hinreichend ausgewogenes Bild (Tabelle 4-41).

Als wichtigste prognostische Faktoren für das UC in der Erstlinientherapie sind der Allgemeinzustand und das Vorliegen von vizeralen Metastasen (Knochen, Leber, Lunge) zu sehen. Beide Faktoren wurden in einer Studie von Bajorin et al (1999) [45] zum ersten mal identifiziert und in weiteren Studien als relevant bestätigt [63]. In der Studie von Bajorin et al (1999) zeigten beide Faktoren eine ähnliche Prognoseverschlechterung mit einem HR von ca. 2 [45]. Als weiterer wichtiger prognostischer Faktor kann die Tumorlokalisation gesehen werden, Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem Tumor im oberen Harntrakt (Nierenbecken und Ureter) eine schlechtere Prognose haben als UC-Patienten mit einem Tumor an einer anderen Lokalisation [62, 64-66].

Tabelle 4-41 Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Studie IMvigor210 und den Patienten der Carbo/Gem Vergleichsstudien der Hauptanalyse

Baseline-Charakteristika	IMvigor210 ¹	Bamias 2007	Bellmunt 2001	Carles 2000	De Santis 2012 ²	Linardou 2004
Alter [Jahre]:						
Median	72	75,5	68	69	70	75
(Intervall)	(51-92)	(57-84)	(47-75)	(54-78)	(36-87)	(54-86)
Geschlecht: W/M [%]	19,3/80,7	17,6/82,4	25,0/75,0	23,5/76,5	24,4/75,6	14,3/85,7
ECOG/Karnofsky PS (% Patienten)	ECOG-PS: 0 (37,8) 1 (42,0) 2 (20,2)	ECOG-PS: 0/1 (32,0) 2/3 (68,0)	ECOG-PS: 0 (18,8) 1 (62,5) 2 (18,8)	Karnofsky-PS: 100 (11,8) 90 (5,9) 80 (41,2) 70 (35,3) 50 (5,9)	ECOG-PS: 0 (16,8) 1 (38,7) 2 (44,5)	ECOG-PS: 0 (14) 1 (39) 2 (23) 3 (23)
ECOG \geq 1 in % ³	62,2	68,0	81,3	k.A.	83,2	85,0

Primärtumor- Lokalisation n (%):						
Blase	77 (64,7)	30 (88)	k.A.	k.A.	90 (75,6)	56 (100)
Nierenbecken	20 (16,8)	3 (9)			12 (10,1)	
Ureter	13 (10,9)	1 (3)			12 (10,1)	
Urethra	8 (6,7)				3 (2,5)	
Andere	1 (0,8)				2 (1,7)	
Viszerale Metastasen: n (%)						
ja	78 (65,5)	15 (44)	8 (50)	k.A.	55 (46,2)	24 (43)
Bajorin- Risikofaktoren: n (%)						k.A.
0	35 (29,4)	k.A.	k.A.	k.A.	45 (37,8)	
1	66 (55,5)				40 (33,6)	
2	18 (15,1)				34 (28,6)	
¹ Kohorte 1 ² Carbo/Gem-Arm ³ Entspricht approximativ dem in Bajorin et al. (1999) [45] verwendeten Schwellenwert (Karnofsky-Performance-Status <80% und ≥80%) k.A.; keine Angabe; M: männlich; PS: Performance-Status; W: weiblich						

Bezüglich des ECOG- (bzw. Karnofsky-) Performance-Status zeigt sich, dass die Population in der Studie IMvigor210 günstiger zusammengesetzt sind als die der Carbo/Gem-Studien. Der Anteil viszeraler Metastasen ist in der Studie IMvigor210 jedoch deutlich höher als in allen anderen Studien. Vergleicht man die Verteilung des Bajorin-Risikoscores (der die Tumorlokalisierung nicht umfasst) in der IMvigor210 mit der der Studie von De Santis et al. 2012 [6], zeigt sich ein jeweils geringerer Anteil von Patienten mit niedrigem und hohem und ein höherer Anteil mit mittlerem Risiko, was zusammengenommen ein ausgewogenes Bild bei der Verteilung des Bajorin-Risikoscores ergibt. Unter dem Aspekt, dass beide prognostischen Faktoren (Allgemeinzustand und vizzerale Metastasen) eine etwa gleiche Prognoseverschlechterung mit sich bringen [45], können die Populationen aus der IMvigor210 und den historischen Carbo/Gem-Studie auf Basis dieser Faktoren als sehr ähnlich eingestuft werden.

Im Vergleich zu den Carbo/Gem-Studien zeigt sich in der IMvigor210 ein hoher Anteil an Patienten (27%) die eine Tumorlokalisierung im oberen Harntrakt (Nierenbecken und Ureter) haben, dies gilt als prognostisch ungünstig [62, 64-66].

Für die zusätzlichen sieben in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Carbo/Gem-Studien sind die Patientencharakteristika ebenfalls mit IMvigor210 vergleichbar. Ein Unterschied zu den Studien der Hauptanalyse besteht jedoch bezüglich der Kreatinin-Clearance. In der Studienpopulation der Sensitivitätsanalyse haben die Patienten eine höhere mediane Kreatinin-Clearance (Tabelle 4-39), welche mit einer besseren Prognose einhergehen könnte [67]. Insgesamt ist die Patientenpopulation in der Sensitivitätsanalyse prognostisch etwas günstiger als die Patientenpopulation in der Hauptanalyse des historischen Vergleichs.

Aufgrund der Verteilung der beschriebenen prognostischen Faktoren zwischen den Studien der Hauptanalyse und IMvigor210 sind die Auswertungen zum OS hinreichend vergleichbar. Diese Einschätzung basiert auf dem höheren Anteil von Viszeralmetastasen und Tumoren des oberen Harntrakts sowie dem geringeren Anteil von Patienten mit stärkerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes in IMvigor210.

Vergleichbarkeit der Carbo/Gem-Studien untereinander

Bezüglich der wichtigsten Patientencharakteristika und prognostischen Faktoren sind die Studien des historischen Vergleichs untereinander gut vergleichbar (siehe Tabelle 4-41). Die Dosierung von Gemcitabin und Carboplatin unterscheidet sich marginal zwischen den unterschiedlichen Studien. Gemcitabin und Carboplatin werden beim UC sowohl in den Studien im historischen Vergleich als auch im Behandlungsalltag in unterschiedlichen Dosierungen zwischen 800 und 1250 mg/m² (Gemcitabin) bzw. AUC 4-5 x[GFR+25] mg (Carboplatin) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-Wochen-Zyklus eingesetzt [68]. Es gibt keine verlässlichen Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit von Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit innerhalb dieser Grenzen [69, 70]. In der klinischen Phase I-Prüfung von Gemcitabin wurde eine dosislimitierende Toxizität von Gemcitabin erst bei 1370 mg/m² gesehen [71]. Wenn die Dosierung wegen der Toxizität reduziert werden muss, werden eher die Intervalle verlängert als die Einzeldosen reduziert [72], da vor allem die erneute Gabe in wöchentlichen Abständen für die hämatologische Toxizität verantwortlich gemacht wird. Insgesamt schränkt damit die etwas unterschiedliche Dosierung von Carbo/Gem in den Studien des historischen Vergleichs die Aussagekraft dieses Vergleichs nicht nennenswert ein.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Generell sind zuverlässige Beschreibungen von Patientenpopulationen im Versorgungsalltag in Deutschland zurzeit in Ermangelung flächendeckender klinischer Krebsregister kaum verfügbar. Die beste derzeit verfügbare Evidenz zu den Eigenschaften von Patienten mit einer Erstlinienbehandlung des UC liefert die RWD-Studie MO39086 [67]. In dieser Studie sind die Patienten mit Erstlinientherapie mit einem Altersmedian von 67 Jahren etwas jünger als die der Studien in der Hauptanalyse einschließlich IMvigor210 und der deutschen Gesamt-Patientenpopulation [16, 43], die Geschlechtsverteilung ist mit 75%/25% (männlich/weiblich) sehr ähnlich. Bezüglich des ECOG-PS entspricht die Population der IMvigor210 dem deutschen Versorgungskontext. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Des Weiteren wird die eingesetzte Kombinationstherapie mit Carbo/Gem im gegenständlichen Anwendungsgebiet explizit in der nationalen S3 Leitlinie für Patienten empfohlen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind [16]. Folglich ist die Übertragbarkeit der vergleichenden Studienergebnisse im gegenständlichen Anwendungsgebiet (siehe Kapitel 4.3.2.3.3) auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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.

Entsprechend Anhang 4-F erfolgt die Einstufung des Verzerrungspotentials von randomisierten Studien unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4, sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Punkte A.1 bis A.5). Da die vorgelegten historischen Vergleiche nicht zwischen randomisierten Studienarmen durchgeführt wurden, wird eine Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene oder Studienebene nicht dargestellt.

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<i>Intervention mit Atezolizumab</i>						
IMvigor210	nein	ja (im Vergleich mit Carbo/Gem-Studien)	nein	nein	ja	ja
<i>Intervention mit Chemotherapie (Carbo/Gem)</i>						
Baitar 2011	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Bamias 2006	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Bamias 2007	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Bellmunt 2001	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Carles 2000	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
De Santis 2012	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Dogliotti 2007	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Helke 2006	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Linardou 2007	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Nogué-Aliguer 2003	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Shannon 2001	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja
Xu 2007	nein	ja (im Vergleich mit IMvigor210)	nein	nein	ja	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung stehen keine Studien für einen direkten Vergleich zur Verfügung. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns von IMvigor210 für den zu bewertenden Wirkstoff ist auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator nicht möglich. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung auf einem Vergleich mit Studienergebnissen für die zVT, die aus historischen Carbo/Gem-Studien abgeleitet werden.

Historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche von Ergebnissen aus klinischen Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten generell als potenziell hoch verzerrt. Da für die zu bewertende Intervention jedoch ausreichende Informationen dazu vorliegen, dass ein dramatischer Effektunterschied im Vergleich zum gegenwärtigen Therapiestandard

erwartet werden kann (der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist), ist es gerechtfertigt, auf Studien zurückzugreifen, die aufgrund ihres Designs eine höhere Ergebnisunsicherheit aufweisen [29]. Für dieses Effektausmaß gibt es keine feste Grenze. Glasziou et al. [73] kamen aufgrund von Simulationsstudien zu dem Schluss, dass ein relatives Risiko von 5 bis 10 (bzw. 0,1 bis 0,2) nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden kann und schlugen vor, einen Effekt in diesem Sinne auf jeden Fall dann als dramatisch einzustufen, wenn er auf einem Niveau von $p < 0,01$ signifikant ist und das relative Risiko über 10 (bzw. unter 0,1) liegt. Nach Empfehlung des IQWiG ist dies aber nicht als fester Grenzwert anzusehen; die Einschätzung eines Effekts als dramatisch hängt nach der GRADE 9-Guideline [74] von Kriterien des Studiendesigns und der Populationen, unter anderem prognostischen Faktoren, Confoundern, Präzision bzw. Streuung und der Wahrscheinlichkeit eines ‚Publication Bias‘ ab. Nach den Grade-Kriterien ist es bei einem Effektschätzer von unter 0,2 bzw. über 5 „sehr unwahrscheinlich“, dass der Effekt allein durch methodische Aspekte zu erklären ist; die GRADE Working Group empfiehlt in diesem Fall eine Erhöhung des Evidenzgrads um zwei Stufen. Daher wurde im vorliegenden Dossier diese Schwelle für die Feststellung von ‚dramatischen Effekten‘ gewählt.

IMvigor210

Die IMvigor210-Studie ist eine einarmige Phase II Interventionsstudie. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Aufgrund des nicht kontrollierten Designs der Studie kann formell nicht ausgeschlossen werden, dass Ergebnisse der historischen Vergleiche potenziell hoch verzerrt sind. Es ist jedoch anzumerken, dass die bewertungsrelevanten vergleichenden Ergebnisse auf Ebene der schweren UE keinem hohen Verzerrungspotential unterliegen. Schwere UE und schwerwiegende UE (SUE) unterliegen einem geringeren subjektiven Bewertungseinfluss durch die Patienten als nicht schwere/nicht schwerwiegende UE; siehe z.B.: Nutzenbewertung Trastuzumab Emtansin vom 28.03.2014 [75]).

Die vorliegende Studie ist eine prospektiv geplante Studie entsprechend „Guter Klinischer Praxis“ (ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice Guidelines). Der Studie lag eine Fallzahlschätzung zugrunde, und die Analysen waren a priori geplant. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß der Festlegungen im SAP ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abgesehen von den grundlegenden Limitationen der Studie (nicht kontrolliert und nicht verblindet) und dem daraus resultierenden Risiko einer Verzerrung ergeben sich aus methodischer Sicht oder hinsichtlich der Berichterstattung keine sonstigen Aspekte, die die Validität der Ergebnisse grundsätzlich infrage stellen würden.

Historische Vergleichsstudien

In dem historischen Vergleich (Haupt- und Sensitivitätsanalyse) wurden die folgenden zehn interventionellen, einarmigen, prospektiv geplanten Studien eingeschlossen: Baitar 2011 [9], Bamias 2006 [10], Bamias 2007 [3], Bellmunt 2001 [4], Carles 2000 [5], Helke 2006 [12], Linardou 2004 [7], Nogué-Aliguer 2003 [13], Shannon 2001 [14], Xu 2007 [15].

Dementsprechend waren die Patienten und Prüfarzte in diesen Studien gegenüber der Intervention nicht verblindet.

Zudem wurden zwei randomisiert kontrollierte Studie eingeschlossen (De Santis 2012 [6], Dogliotti 2007 [11]), aus denen jeweils ein Behandlungsarm (Carbo/Gem-Arm) für den Vergleich mit der IMvigor210 Studie herangezogen wurde.

Die Behandlungsarme der historischen Vergleichsstudien sind in Hinblick auf wichtige Einflussgrößen (insbesondere wichtige prognostische Faktoren) vergleichbar mit der Kohorte 1 aus der IMvigor210-Studie (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Die Prüfarzte waren in den eingeschlossenen Carbo/Gem-Vergleichsstudien gegenüber der Intervention nicht verblindet. Es existieren jedoch keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die auf eine Verzerrung der Ergebnisse hindeuten könnten.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-43 gibt einen Überblick der Matrix der Endpunkte des aus der Informationsbeschaffung resultierenden Studienpools.

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Mortalität (OS)	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Objektive Ansprechrate (ORR)	Dauer des Ansprechens (DOR)	Progressions-freies Überleben (PFS)	Uner-wünschte Ereignisse
<i>Intervention mit Atezolizumab</i>						
IMvigor210	ja	nein	ja	ja	ja	ja
<i>Intervention mit Chemotherapie (Carbo/Gem)</i>						
Studien der Hauptanalyse						
Bamias 2007	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Bellmunt 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Carles 2000	ja	nein	ja	nein	nein	ja
De Santis 2012	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Linardou 2004	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse						
Baitar 2011	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Bamias 2006	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Dogliotti 2007	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Helke 2006	ja	nein	ja	nein	ja	ja
Nogué-	ja	ja	ja	nein	ja	ja

Studie	Mortalität (OS)	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Objektive Ansprechrate (ORR)	Dauer des Ansprechens (DOR)	Progressions-freies Überleben (PFS)	Uner-wünschte Ereignisse
Aliguer 2003						
Shannon 2001	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Xu 2007	ja	nein	ja	nein	ja	ja

Die primäre Analyse der Studie IMvigor210 basiert auf dem Datenschnitt vom 14. September 2015 und stellt die für den Hauptendpunkt die primäre Analyse dar (siehe Tabelle 4-40). Die präspezifizierte, primäre Analyse, der die Fallzahlschätzung und Beantwortung der Fragestellung zugrunde lag, ist (mit Ausnahme der Endpunkte OS und Verträglichkeit) auch die für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Analyse [19]. Die Patienten wurden nach der primären Analyse protokollgemäß weiter hinsichtlich des Überlebens und nachfolgender Krebstherapien beobachtet. Der Zeitpunkt der finalen Analyse des Endpunkts OS ist derzeit noch nicht erreicht. Die Verträglichkeit wird zum aktuellsten Datenschnitt dargestellt.

4.3.2.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [40] und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [76].</p> <p>Das OS war definiert als Zeit von der ersten Dosis Atezolizumab bis zum Tod unabhängig von der Ursache.</p> <p>Nach einem vorzeitigen Abbruch oder Abschluss der Behandlung wurden die Patienten etwa alle drei Monate hinsichtlich des Überlebens (und nachfolgender Krebstherapien) überwacht. Die Nachbeobachtung erfolgte via Telefon, auf Grundlage der Krankenakten und/oder Visiten in der Klinik bis zum Tod, Verlust des Patienten in der Nachbeobachtung (lost to follow-up), Entzug der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die im Protokoll definierte ITT-Population, welche aus allen behandelten Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, unabhängig davon ob die Patienten zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 hatten oder nicht. Patienten, die während der Analyse noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert (aktive Phase) oder zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch lebte (Patienten im Follow-up). Falls keine Information nach BL vorlag, wurde das OS zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses plus ein Tag zensiert.</p> <p>Das OS sollte bestimmt werden, sobald der Median und das 95%ige Konfidenzintervall bestimmbar waren [76].</p>
<i>Carbo/Gem-Vergleichsstudien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie</i>	
Studien der Hauptanalyse	
Bamias 2007	Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod oder bis zum letzten

	Patientenkontakt (zensierte Patienten).
Bellmunt 2001	Endpunkt nicht erhoben. Die Studie wurde nicht in die Analyse eingeschlossen.
Carles 2000	Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder bis zum letzten Patientenkontakt.
De Santis 2012	Das OS wurde definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren wurden zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Follow-up zensiert.
Linardou 2004	Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder zum letzten Kontakt.
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse	
Baitar 2011	Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Es wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens die ersten zwei Zyklen der Chemotherapie erhalten hatten.
Bamias 2006	Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod oder bis zum letzten Patientenkontakt.
Dogliotti 2007	Das OS wurde berechnet als Zeit von der Gabe der ersten Studienmedikation bis zum Tod (unabhängig von der Ursache) oder bis zur letzten Klinikvisite (zensierte Patienten).
Helke 2006	Das OS bezog sich auf den Zeitraum vom Nachweis der Metastasierung bis zum Tod.
Nogué-Aliguer 2003	Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod.
Shannon 2001	Das OS wurde definiert als Zeit von Studieneinschluss bis zum Tod.
Xu 2007	Das OS wurde berechnet als Zeit von Studieneintritt bis zum Tod (jeglicher Ursache) oder bis zum letzten Patientenkontakt.

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt OS – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	Ja ^a	ja	ja
<i>Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem</i>				
Studien der Hauptanalyse				
Bamias 2007	nein	Ja ^b	ja	ja
Bellmunt 2001	Endpunkt nicht erhoben. Die Studie wurde nicht in die Analyse eingeschlossen.			
Carles 2000	nein	Ja ²⁾	ja	ja
De Santis 2012	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Linardou 2004	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse				
Baitar 2011	nein	nein	ja	ja
Bamias 2006	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Dogliotti 2007	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Helke 2006	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Nogué-Aliguer 2003	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Shannon 2001	nein	Ja ²⁾	ja	ja
Xu 2007	nein	Ja ²⁾	ja	ja
^a Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1),				
^b Gemäß der Selbstbeschreibung der Studien				

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Die Tatsache, dass die Endpunkterheber nicht verblindet waren, trägt jedoch für diesen konkreten Endpunkt nicht zu einem nennenswerten Verzerrungspotential bei. Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den klinischen Endpunkten, die unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden können. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Trotz der generellen Annahme eines Verzerrungspotentials zeigen die zusammengefassten Ergebnisse der Carbo/Gem-Vergleichsstudien im Vergleich mit dem Ergebnis aus der IMvigor210-Studie ein

einheitliches und gleichgerichtetes Bild, sodass zumindest qualitative Aussagen zur relativen Wirksamkeit möglich sind.

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.

TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs) stellt den gegenwärtigen Berichtsstandard für nicht-randomisierte Studien dar und wird für das gegenständliche Dossier als maßgeblich eingestuft, um eine adäquate Qualität der Berichterstattung zu gewährleisten. Nach TREND sind die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Angabe der Effektgröße und der zugehörigen KIs zu berichten. Endpunkte ohne oder mit negativem Ergebnis sollen dargestellt werden. Subgruppenanalysen oder andere auf bestimmte Gruppen begrenzte Analysen sollen jeweils mit dem Hinweis berichtet werden, ob diese präspezifiziert oder explorativer Natur waren. Zum Endpunkt Verträglichkeit sind bedeutende Nebenwirkungen und UE zu dokumentieren (einschließlich Kennzahlen, Effektgröße und KIs) [18]. Die Vorgaben des TREND-Statements wurden bei der Ergebnisdarstellung aller berichteten Endpunkte berücksichtigt. Dies wird nachfolgend nicht für jeden Endpunkt erneut diskutiert.

4.3.2.3.3.1.1 IMvigor210

Für den Endpunkt OS war prospektiv geplant, das mediane Überleben und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall zu bestimmen [20]. Das mediane Follow-up betrug zum Datenschnitt vom 04.07.2016 17,2 Monate (siehe Tabelle 4-46) und das Konfidenzintervall des medianen Überlebens war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bestimmbar.

Von 119 Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 04.07.2016 noch 60 Patienten (50,4%) am Leben. Das mediane Überleben (95% KI) der Gesamtpopulation (ITT) betrug 15,87 Monate [10,41; nicht erreicht, n. e.] (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt OS aus IMvigor210 (ITT)

IMvigor210 (Kohorte 1)							
Datenschnitt	Analysepopulation	Patienten mit Ereignis		Nachbeobachtungszeit	Gesamtüberleben (OS)		
		n	%		Median [Monate]	Median [Monate]	95% KI
	N					UL	OL
05. Mai 2015	118	28	23,7	4,2	n.e.	6,9	n.e.
14. September 2015	119	46	38,7	8,5	10,6	8,08	n.e.
14. März 2016	119	56	47,1	14,4	14,8	10,1	n.e.
04. Juli 2016^a	119	59	49,6	17,2	15,9	10,4	n.e.

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

FU: Follow-up (Überleben); KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; OS: Gesamtüberleben unabhängig von der Todesursache; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Die Dauer des OS (Median) wurde mittels Kaplan-Meier Methode berechnet. Zur Berechnung der 95% KI des Medians wurde die Methode nach Brookmeyer and Crowley eingesetzt.

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

4.3.2.3.3.1.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Hauptanalyse:

Für den historischen Vergleich wurden für den Endpunkt OS die Ergebnisse der Studie IMvigor210 in der Hauptanalyse gegen einen Pool von vier der fünf eingeschlossenen Studien verglichen (Bamias 2007 [3]; Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Linardou 2004 [7]). Für die Studie Bellmunt 2001 [4] lagen keine Ergebnisse für den Endpunkt OS vor, diese Studie ging somit nicht in den Vergleich ein. Für den historischen Vergleich wurde der letzte Datenschnitt der IMvigor210-Studie verwendet (04. Juli 2016), um die aktuellsten Daten gegenüberzustellen.

Die Ergebnisse zum OS aus den vier eingeschlossenen prospektiven Vergleichsstudien zeigten eine mediane Überlebensdauer zwischen 7,2 und 10 Monaten in den Studienarmen mit der zVT Carbo/Gem (siehe Tabelle 4-47). In alle Studien waren Patienten eingeschlossen, die entsprechend dem deutschen Versorgungskontext für lokal fortgeschrittenes/metastasiertes UC behandelt wurden, und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet waren.

Sensitivitätsanalyse:

In der Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der Studie IMvigor210 gegen neun der 12 eingeschlossenen Studien verglichen (Bamias 2007 [3]; Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Linardou 2004 [7]; Baitar 2011 [9]; Bamias 2006 [10]; Helke 2006 [12]; Shannon 2001 [14]; Xu 2007 [15]). Für die Studien Bellmunt 2001 [4]; Dogliotti 2007 [11] und Nogué-Aliguer 2003 [13] lagen keine Ergebnisse für den Endpunkt OS vor, diese Studien gingen somit nicht in den Vergleich ein. Für den historischen Vergleich wurde der letzte Datenschnitt der IMvigor210-Studie verwendet (04. Juli 2016), um die aktuellsten Daten gegenüberzustellen.

Die Ergebnisse zum OS aus den neun eingeschlossenen Vergleichsstudien zeigten eine mediane Überlebensdauer zwischen 3,3 und 13,6 Monaten in den Studienarmen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem (siehe Tabelle 4-47). In alle Studien waren Patienten eingeschlossen, die entsprechend dem deutschen Versorgungskontext für lokal fortgeschrittenes/metastasiertes UC behandelt wurden, jedoch unabhängig vom Kriterium der Eignung für eine Behandlung mit Cisplatin in die Studien eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt OS aus Carbo/Gem-Vergleichsstudien

Carbo/Gem-Vergleichsstudien							
Studiename		Patienten mit Ereignis		FU	Gesamtüberleben (OS)		
	N	n	%	Median [Monate]	Median [Monate]	95% KI	
						UL	OL
Studien der Hauptanalyse							
Bamias 2007	34	18	52,9	8	9,8	4,7	14,9
Carles 2000	17	9	52,9	k.A.	10	k.A.	k.A.
De Santis 2012	119	110	92,4	54	9,3	k.A.	k.A.
Linardou 2004	56	42	75,0	13,5	7,2	5,9	8,5
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse							
Baitar 2011	23	23	100	k.A.	3,3	0	6,9
Bamias 2006	60	33	55	18,4	16,3	12	20,6
Helke 2006	30	28	93,3	10	13	6	21
Shannon 2001	16	8	50	8,5	10,5	3,3	14,9
Xu 2007	39	33	84,6	19,2	13,6	10,2	17
FU: Follow-up; KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angaben; N: Anzahl der Patienten in Analysepopulation; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; OS: Gesamtüberleben unabhängig von der Todesursache; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls							
Quellen: Bamias 2007 [3]; Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Linardou 2004 [7]; Baitar 2011 [9]; Bamias 2006 [10]; Helke 2006 [12]; Shannon 2001 [14]; Xu 2007 [15]							

Historischer Vergleich

Gesamtüberleben

Zur Methodik der Analyse des Gesamtüberlebens im historischen Vergleich s.a. Abschnitt 4.2.5.6.

Hauptanalyse

Im Vergleich der Ergebnisse aus der IMvigor210-Studie (4. Datenschnitt vom 04. Juli 2016) mit den eingeschlossenen Carbo/Gem-Vergleichsstudien ergaben sich Hazard Ratios zwischen 0,45 und 0,63 zugunsten von Atezolizumab (aus der Studie Bellmunt 2001 lagen keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor). In allen durchgeführten Vergleichen waren die Effekte gleichgerichtet (Abbildung 9).

Auch wenn die obere Grenze des KI bei zwei Vergleichen über 1 liegt, werden die Ergebnisse insgesamt als Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem im Endpunkt OS gewertet, da die sehr kleine Fallzahl bei diesen beiden Studien sehr große KI bedingt.

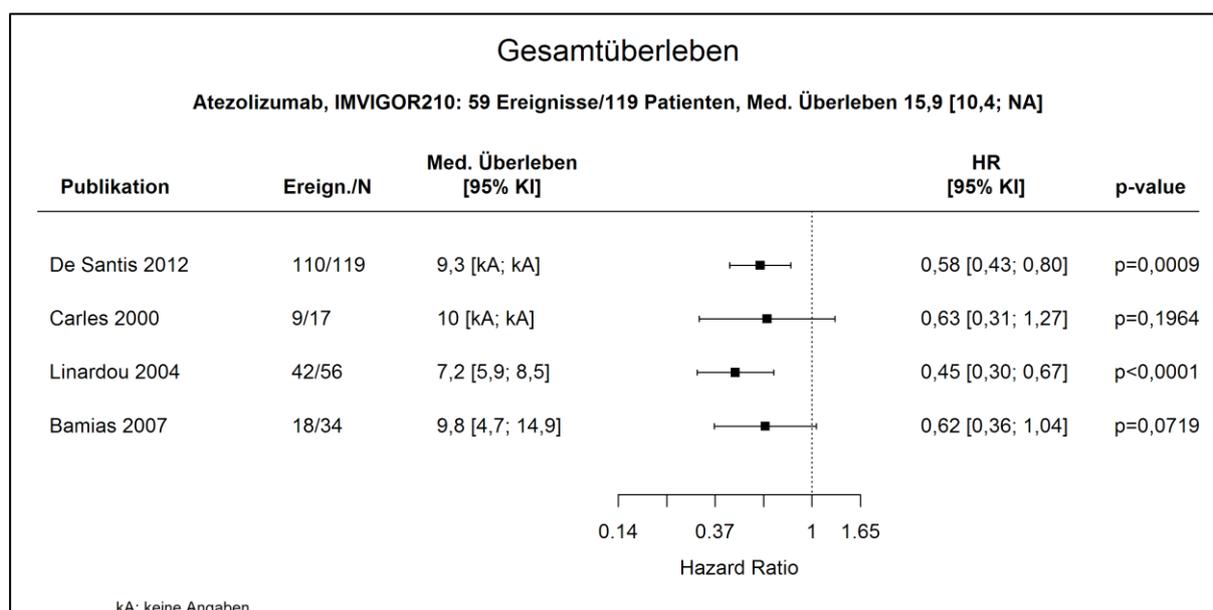


Abbildung 9: Historische Vergleiche für Endpunkt OS (DCO IMvigor210: 04. Juli 2016)
DCO: Data cut-off; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht auswertbar

Sensitivitätsanalyse

In die Sensitivitätsanalyse wurden neun von insgesamt 12 Studien des Studienpools aufgenommen (Baitar 2011 [9]; Bamias 2006 [10]; Bamias 2007 [3]; Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Helke 2006 [12]; Linardou 2004 [7]; Shannon 2001 [14]; Xu 2007 [15]).

Die Studie von Dogliotti [11] fehlt in dieser Sensitivitätsanalyse. Zwar ist dort die Hazard Ratio berichtet, jedoch wird für die Berechnung des Konfidenzintervalls die Anzahl der Events benötigt, welche aber nicht berichtet wurde. Diese ist auch nicht aus der Kaplan-Meier Grafik herauszulesen, da dort die Anzahl der Patienten unter Risiko nicht angegeben ist.

Ebenso fehlt Nogué-Aliguer [13]. Dort fehlen die Anzahl der Ereignisse, die Patienten unter Risiko und zusätzlich die Anzahl der zensierten Patienten in der Kaplan-Meier Grafik. Die Hazard Ratio ist zwar berechenbar, aber kein Konfidenzintervall, so dass auch diese Studie nicht in die Sensitivitätsanalyse aufgenommen werden kann.

In Abbildung 10 sind die Hazard Ratios für die Vergleiche der IMvigor210 Studie mit den einzelnen Carbo/Gem-Vergleichsstudien dargestellt. Im Studienpool der Sensitivitätsanalyse lagen die Effektschätzer (Hazard Ratios) zwischen von 0,21 und 1,03.

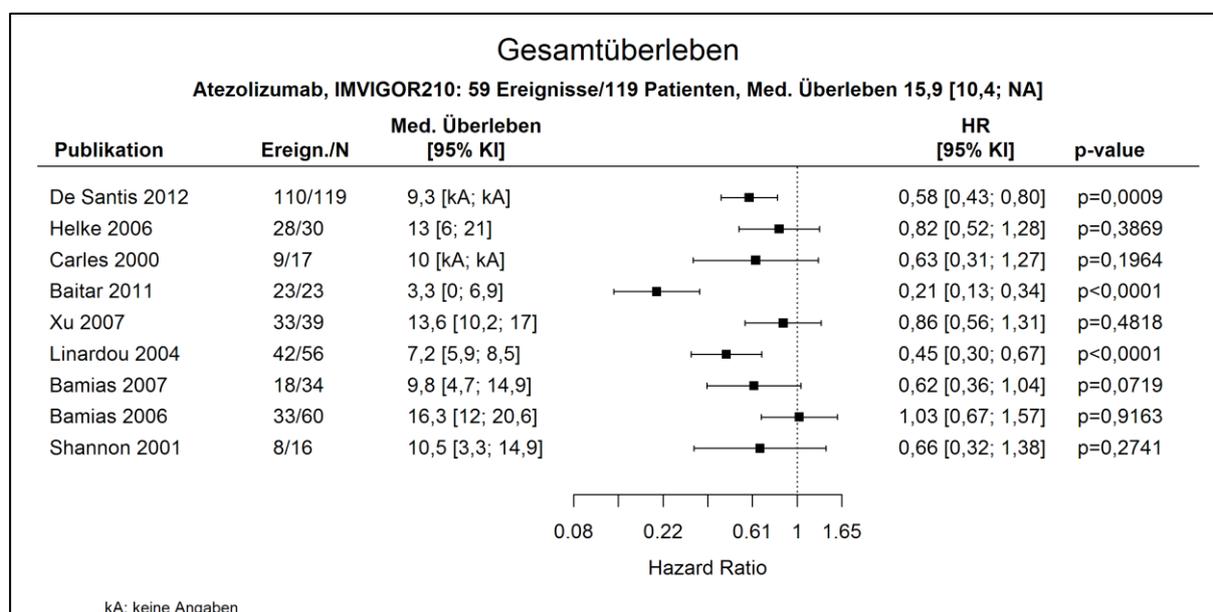


Abbildung 10: Historische Vergleiche für Endpunkt OS, Sensitivitätsanalyse (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

DCO: Data cut-off; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht auswertbar

1-Jahres-Überlebensrate

Hauptanalyse

Für einen zusätzlichen Vergleich des Endpunkts OS wurde die 1-Jahres-Überlebensrate der IMvigor210-Studie im historischen Vergleich den Ergebnissen aus den Carbo/Gem-Vergleichsstudien gegenübergestellt (Hauptanalyse). Hierzu wurden die Überlebensraten der Vergleichsstudien gepoolt und mit dem resultierenden Effektschätzer ein inverses relatives

Risiko (iRR, siehe Kapitel 4.2.5.6) im Vergleich zur 1-Jahres-Überlebensrate aus der IMvigor210-Studie bestimmt. Mit einem iRR von 0,58 (95% KI: [0,46; 0,74]) zeigten sich - konsistent mit den HR der Hauptanalyse zum OS – Vorteile von Atezolizumab gegenüber der zVT (siehe Abbildung 11).

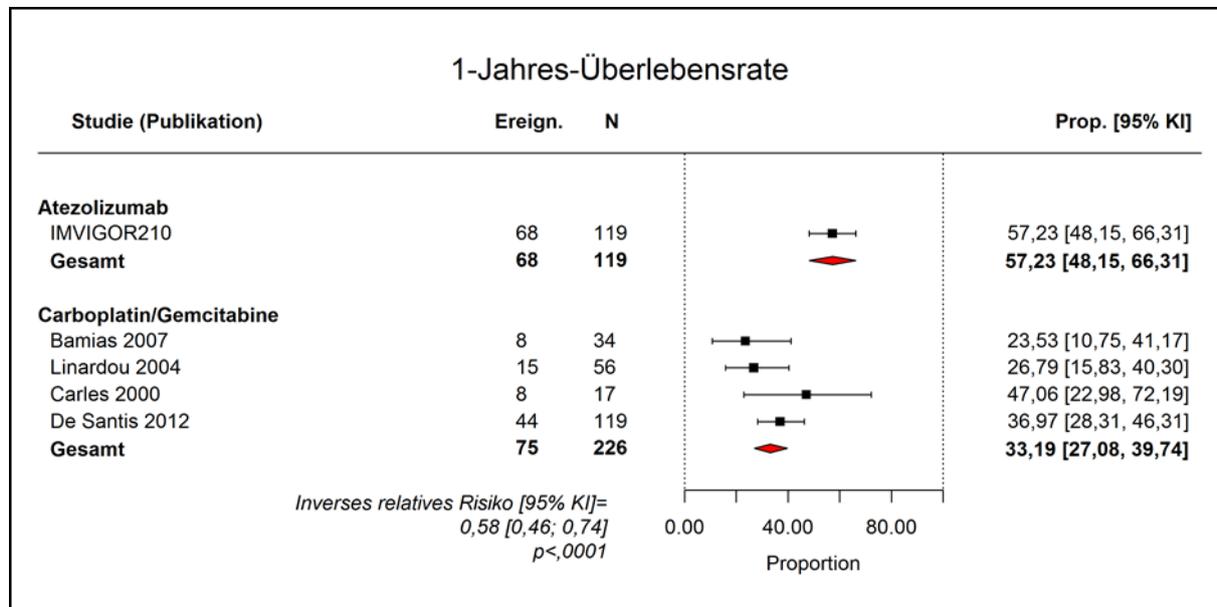


Abbildung 11: Historische Vergleiche für 1-Jahres-Überlebensrate (DCO IMvigor210: 04. Juli 2016)

DCO: Data cut-off; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation

Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse wurden 10 von insgesamt 12 Studien des Studienpools aufgenommen (Bamias 2006 [10]; Bamias 2007 [3]; Carles 2000 [5]; De Santis 2012 [6]; Helke 2006 [12]; Linardou et al. 2004 [7]; Shannon 2001 [14]; Xu 2007 [15]; Dogliotti 2007 [11]; Nogué-Aliguer 2003 [13]).

Die Studie von Baitar 2011 [9] fehlt in dieser Sensitivitätsanalyse. In dieser Publikation wird das 1-Jahres-Überleben nicht berichtet, die dort abgebildete Kaplan-Meier Grafik zeigt nur eine eingeschränkte Population, nicht die ITT-Population. Ebenso fehlt die Studie Bellmunt 2001 [4]. Dort werden ebenfalls keine 1-Jahres-Überlebensraten berichtet.

Mit einem iRR von 0,72 (95% KI: [0,60; 0,88]) zeigte sich - konsistent mit der HR - eine signifikante Überlegenheit für Atezolizumab gegenüber der zVT (Abbildung 12).

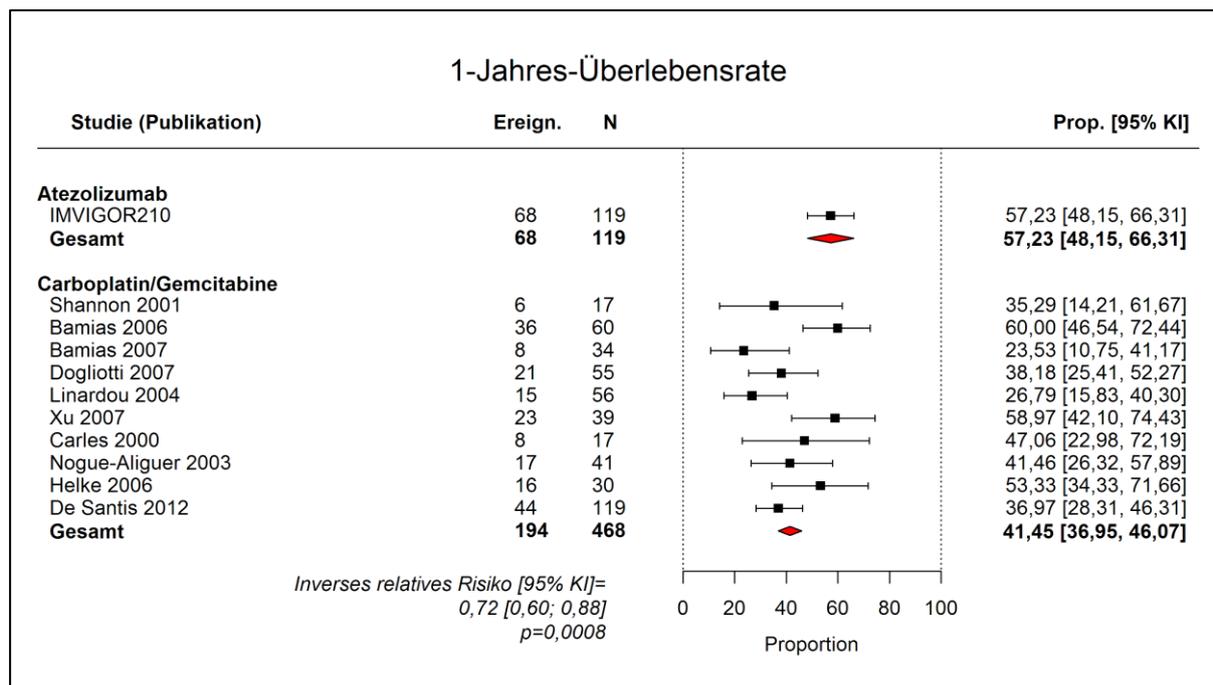


Abbildung 12 Historische Vergleiche für 1-Jahres-Überlebensrate (DCO IMvigor210: 04. Juli 2016)

DCO: Data cut-off; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation

Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs zum Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die historischen Vergleiche eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer Faktoren, prognostischer Faktoren und der Anwendung der zVT in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Kapitel 4.3.2.3.2.1).

Die in den historischen Vergleich eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (65-91%) und das mediane Alter lag zwischen 65 und 76 Jahren. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [16, 43].

Die in allen eingeschlossenen Studien eingesetzte Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Gemcitabin (Carbo/Gem) wird im gegenständlichen Anwendungsgebiet explizit in der nationalen S3 Leitlinie für Patienten empfohlen [16].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum OS auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch das IRF – 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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate (IRF) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [40], und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [76].</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Patienten der im Protokoll definierten ITT-Population, die zu Baseline eine messbare Erkrankung hatten, gemäß RECIST v1.1.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war das ORR, welches als Anteil der Patienten definiert war, deren bestes Ergebnis ein gesichertes partielles oder komplettes Ansprechen gemäß RECIST v1.1 für solide Tumore war (ermittelt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (Independent review facility, IRF)).</p> <p>Für die Erhebung des ORR durch die Prüfarzte (Investigator, INV) wurden die modifizierten RECIST-Kriterien eingesetzt.</p> <p><u>Methoden und Zeitpunkte der Bewertung des Ansprechens</u></p> <p>Folgende Methoden zur Bewertung des Ansprechens waren im Protokoll spezifiziert:</p> <p><i>Klinische Läsionen:</i> Nur oberflächliche Läsionen mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm bestimmt mittels Schieblehre galten als messbar. Hautläsionen sollten, wenn möglich, photographisch dokumentiert werden.</p> <p><i>Thoraxröntgenaufnahme:</i> Läsionen, die klar definiert und von belüftetem Lungengewebe umgeben waren, konnten zur Bewertung herangezogen werden.</p> <p><i>CT und MRT:</i> Als derzeit beste Methode mit guter Reproduzierbarkeit sollte die CT bevorzugt eingesetzt werden. Alternativ war eine MRT möglich.</p> <p>Ultraschall, Endoskopie, Laparoskopie, Bestimmung von Tumormarkern, Zytologie oder Histologie wurden nicht empfohlen.</p> <p>Zur Charakterisierung der Läsionen sollten zu Beginn und im Verlauf der Studie jeweils dieselbe Methode und Technik eingesetzt werden, wobei bildgebende Verfahren bevorzugt wurden. Zur Screening-Untersuchung waren eine CT (mit Kontrastmitteln falls nicht kontraindiziert) oder MRT des Thorax, Abdomens und Beckens sowie eine CT oder MRT des Gehirns, um Metastasen im Zentralnervensystem auszuschließen, obligat. Eine Szintigraphie oder Natriumfluorid-PET der Knochen, CTs des Nackens oder der Extremitäten sowie andere diagnostische Maßnahmen (gemäß RECIST v1.1) im Ermessen des Prüfarztes waren möglich, wenn klinisch notwendig. Zur Screening-Visite waren alle bekannten Krankheitsherde zu dokumentieren und diese mussten bei jeder nachfolgenden Untersuchung erneut untersucht werden. Erneute CTs waren im Ermessen des Prüfarztes jederzeit möglich, wenn der Verdacht auf eine Progression bestand. Der Tumorstatus wurde protokollgemäß zum Screening (Tag -28 bis Tag -1), etwa alle acht Wochen für 12 Monate nach Tag 1 (± 3 Tage ab Zyklus Zwei) und danach alle 12 Wochen erhoben. Bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis und zum Follow-up wurde der Tumorstatus ebenfalls ermittelt. Bei Patienten, die die Behandlung nicht aufgrund einer Progression abgebrochen hatten oder eine neue Krebstherapie ohne Progression begonnen hatten, sollte der Tumorstatus zu den im Protokoll festgelegten Zeitpunkten überwacht werden.</p> <p><u>Definition: Messbare Erkrankung, Ziel- / Nicht-Zielläsionen und Tumorlast</u></p> <p>Eine messbare Erkrankung war durch das Vorliegen mindestens einer messbaren Läsion definiert. Die Tumorkläsionen mussten in mindestens in einer Ausrichtung akkurat messbar</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>sein mit einer Minimalgröße in mindestens einer Dimension (bevorzugt Längendurchmesser) von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mm im CT oder MRT (wenn möglich Schichtdicke nicht >5 mm) • 10 mm klinisch mittels Schieblehre • 20 mm in der Röntgenthoraxaufnahme <p>Maligne Lymphknoten galten als pathologisch vergrößert und messbar, wenn die kurze Achse ≥ 15 mm im CT betrug. Andere pathologische Lymphknoten (kurze Achse ≥ 10 mm und < 15 mm) waren als Nicht-Zielläsionen zu dokumentieren. Zur Messbarkeit von Kochen- und zystischen Läsionen sowie Läsionen, die zuvor lokal behandelt worden waren, waren spezielle Regeln im Protokoll vorgegeben.</p> <p>Die Zielläsionen mussten nicht notwendigerweise die größten Läsionen sein, wenn z. B. die größte Läsion nicht reproduzierbar messbar war.</p> <p>Nicht messbare Läsionen schlossen kleinere Läsionen (z. B. Längendurchmesser < 10 mm) und tatsächlich nicht reproduzierbar messbare Läsionen, die während der klinischen Untersuchungen identifiziert wurden, ein. Letztere umfassten beispielsweise leptomeningeale Erkrankung, Aszites, Pleural- oder Perikarderguss, Lymphgefäßentzündungen der Haut oder Lunge, peritonealen Befall oder abdominale Massen/Organomegalie. Bei Vorliegen mehrerer Nicht-Zielläsionen innerhalb eines Organs war es möglich, diese als ein Ereignis zu berichten (z. B. multiple Lebermetastasen). Läsionen, die innerhalb von drei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus bestrahlt worden waren, sollten nicht als Zielläsion ausgewählt werden.</p> <p>Lag zu Beginn der Studie mehr als eine messbare Läsion vor, konnten bis zu fünf für alle Organe repräsentative Läsionen als Zielläsionen ausgewählt werden (maximal zwei pro Organ). Andere Läsionen waren als Nicht-Zielläsionen zu dokumentieren, auch wenn diese per definitionem messbar waren (z. B. > 0 mm im CT).</p> <p>Zur Bewertung der Tumorlast wurde die Summe der Durchmesser (Längsdurchmesser bei nicht nodalen Läsionen und Kurzachse bei nodalen Läsionen) aller Zielläsionen gebildet. Bei Lymphknoten wurde nur die kurze Achse bei der Berechnung berücksichtigt. Die Summe der Durchmesser zu BL wurde als Referenzwert herangezogen, um das objektive Ansprechen zu bewerten.</p> <p><u>Definition: Komplettes und partielles Ansprechen</u></p> <p><i>Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Zielläsionen nicht mehr nachweisbar. • Pathologisch veränderte Lymphknoten (Ziel- oder Nicht-Zielläsion): Abnahme auf < 10 mm in der kurzen Achse. <p><i>Partielles Ansprechen (Partial response, PR):</i> Mindestens 30%-ige Abnahme der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen bezogen auf BL.</p> <p><i>Fortschreitende Erkrankung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 20%ige Zunahme der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen bezogen auf die niedrigste während der Studie dokumentierte Summe, einschließlich der Baseline • Relative Zunahme der Summe um 20% und absolute Zunahme um mindestens 5 mm • Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen <p><i>Stabile Erkrankung (Stable disease, SD):</i> Weder Kriterien für PR noch für Progression erfüllt, bezogen auf die niedrigste Summe während der Studie.</p> <p>Während der Studie sollten alle Zielläsionen einschließlich sehr kleiner Läsionen zu allen Erhebungszeitpunkten gemessen werden. Nahmen die Läsionen derart ab, dass eine akkurate Messung nicht mehr möglich war, sollten 0 mm dokumentiert werden, wenn der Radiologe der Meinung war, dass die Läsion nicht mehr vorhanden war. Falls eine Läsion sichtbar aber nicht messbar war sollten 5 mm eingegeben und angegeben werden, dass der Wert unter der Nachweisgrenze liegt. In jedem Fall sollte der aktuelle Messwert auch bei kleinen Läsionen</p>

Studie	Operationalisierung																																																
	<p>(<5 mm) eingegeben werden, vorausgesetzt eine akkurate Messung war möglich. Im Protokoll waren Regeln zur Bewertung von Läsionen vorgegeben, die sich während der Studie teilten oder verschmolzen.</p> <p><u>Nicht-Zielläsionen</u> wurden qualitativ bewertet:</p> <p><i>Komplettes Ansprechen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Zielläsionen nicht mehr nachweisbar und Normalisierung der Tumormarker (falls zutreffend) • Alle Lymphknoten nicht pathologisch vergrößert (<10 mm in der kurzen Achse) <p><i>Kein komplettes Ansprechen und keine Progression:</i> Eine oder mehrere Nicht-Zielläsionen nachweisbar und erhöhte Tumormarker (falls zutreffend).</p> <p><i>Progression:</i> Eindeutige Progression der vorhandenen Nicht-Zielläsionen oder Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen.</p> <p>Für eine eindeutige Progression allein auf Basis der Nicht-Zielläsionen war es erforderlich, dass die Tumorlast bei Patienten mit messbaren Läsionen erheblich zugenommen hatte. Eine mäßige Zunahme einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen war für eine eindeutige Progression nicht ausreichend. Zur Bewertung einer eindeutigen Progression nicht messbarer Nicht-Zielläsionen existieren keine objektiven Kriterien. Auch in diesem Fall musste die Zunahme beträchtlich sein, um als eindeutige Progression zu gelten. Eine neue Nicht-Zielläsion in der Knochenszintigraphie war als einziger Indikator einer Progression ausreichend, vorausgesetzt der Befund wurde durch die CT oder MRT gestützt.</p> <p>Bei neuen Läsionen ist die Unterscheidung zwischen tatsächlich malignen und anderen Ursachen oft nicht einfach. Eine Läsion in einer anatomischen Lage, die zu BL nicht evaluiert worden war, sollte als neue Läsion gewertet werden. Im Falle von Zweifeln sollte eine Progression erst dann eingegeben werden, wenn nachfolgende Messungen eindeutig eine neue Läsion zeigten (Datum des ersten Scans). Neue osteoblastische Läsionen sollten nicht als solche eingegeben werden, wenn die Läsion nach Ansicht des Prüfartzes heilte oder auf die Therapie ansprach.</p> <p>Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei Patienten mit Zielläsionen (mit oder ohne Nicht-Zielläsionen)</p> <table border="1" data-bbox="395 1256 1394 1794"> <thead> <tr> <th>Zielläsion</th> <th>Nicht-Zielläsion</th> <th>Neue Läsionen</th> <th>Gesamtansprechen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>nein</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>Nicht CR / nicht PD</td> <td>nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>Nicht analysiert</td> <td>nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Nicht PD oder nicht analysiert</td> <td>nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Nicht PD oder nicht analysiert</td> <td>nein</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>Nicht analysiert</td> <td>Nicht PD</td> <td>nein</td> <td>Nicht auswertbar</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>Jede</td> <td>ja oder nein</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Jede</td> <td>PD</td> <td>ja oder nein</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Jede</td> <td>Jede</td> <td>ja</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR: Complete Response; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease</p> <p>Kriterien zur Bewertung des Ansprechens allein auf Basis von Nicht-Zielläsionen</p> <table border="1" data-bbox="395 1921 1394 1968"> <thead> <tr> <th>Nicht-Zielläsion</th> <th>Neue Läsion</th> <th>Gesamtansprechen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Zielläsion	Nicht-Zielläsion	Neue Läsionen	Gesamtansprechen	CR	CR	nein	CR	CR	Nicht CR / nicht PD	nein	PR	CR	Nicht analysiert	nein	PR	PR	Nicht PD oder nicht analysiert	nein	PR	SD	Nicht PD oder nicht analysiert	nein	SD	Nicht analysiert	Nicht PD	nein	Nicht auswertbar	PD	Jede	ja oder nein	PD	Jede	PD	ja oder nein	PD	Jede	Jede	ja	PD	Nicht-Zielläsion	Neue Läsion	Gesamtansprechen			
Zielläsion	Nicht-Zielläsion	Neue Läsionen	Gesamtansprechen																																														
CR	CR	nein	CR																																														
CR	Nicht CR / nicht PD	nein	PR																																														
CR	Nicht analysiert	nein	PR																																														
PR	Nicht PD oder nicht analysiert	nein	PR																																														
SD	Nicht PD oder nicht analysiert	nein	SD																																														
Nicht analysiert	Nicht PD	nein	Nicht auswertbar																																														
PD	Jede	ja oder nein	PD																																														
Jede	PD	ja oder nein	PD																																														
Jede	Jede	ja	PD																																														
Nicht-Zielläsion	Neue Läsion	Gesamtansprechen																																															

Studie	Operationalisierung		
	CR	nein	CR
	Nicht CR / Nicht PD	nein	Nicht CR / nicht PD
	Nicht analysiert	nein	Nicht auswertbar
	Eindeutige PD	ja oder nein	PD
	Jede	ja	PD
CR: Complete Response; PD: Progressive Disease			
<p>Bei Patienten, deren Gesundheitszustand sich derart verschlechterte, dass die Therapie ohne objektive Evidenz einer Progression abgebrochen werden musste, sollte eine „symptomatische Entgleisung“ dokumentiert werden. Die Prüferärzte waren angehalten, jede Anstrengung zu unternehmen, um den Befund zu objektivieren. Eine symptomatische Entgleisung wurde nicht zur Bewertung des Ansprechens herangezogen, sondern stellte einen Grund zum Abbruch der Therapie dar.</p>			
<p><u>Fehlende Werte und Zensurierung:</u></p>			
<p>Lagen keine Ergebnisse zu einem bestimmten Zeitpunkt vor, galt der Patient als nicht auswertbar. Dies traf üblicherweise auch zu, wenn nur ein Teil der Läsionen gemessen wurde, außer die Ergebnisse waren eindeutig. Konnten die Zielläsionen oder die Nicht-Zielläsionen nicht bewertet werden (z. B. Befunde fehlend oder von schlechter Qualität), sollte dies entsprechend dokumentiert werden, vorausgesetzt es lag keine eindeutige Evidenz für eine Progression vor. Im Protokoll waren detaillierte Kriterien vorgegeben, wie das Ansprechen zu bewerten war, wenn das Ergebnis zum ersten Zeitpunkt nicht eindeutig war.</p>			
<p>Patienten, die die Kriterien für die Bestimmung der ORR nicht erfüllten, einschließlich Patienten ohne Daten nach BL, wurden als Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten, bewertet.</p>			
<p>Alle Patienten der ITT-Population (eingeschlossene Patienten, die Atezolizumab erhalten hatten), die zu BL eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die primäre Analyse der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte eingeschlossene Patient mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden war (Datenschnitt: 14. September 2015) [19].</p>			

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	ja ¹	ja	ja
¹ Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

Der Endpunkt wurde adäquat mittels international gültiger Standards operationalisiert und die eingesetzten RECIST-Kriterien stellen ein weltweit etabliertes Bewertungsschema dar. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren wurden in der IMvigor210-Studie durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung ausgewertet. Subjektive Aspekte flossen nicht in die Bewertung ein. Die primäre Analyse basierte auf der unabhängigen Bewertung des IRF, und die Bewertung durch den Prüfarzt wird als Sensitivitätsanalyse eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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.

4.3.2.3.2.1 IMvigor210

Die primäre Analyse des Endpunkts in Kohorte 1 war geplant, nachdem der letzte eingeschlossene Patient etwa 24 Wochen beobachtet worden war (Datenschnitt vom 14. September 2015). Das mediane Follow-up betrug zu diesem Zeitpunkt 8,5 Monate (siehe Tabelle 4-40).

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem Anteil der Patienten mit objektiv auswertbaren Ergebnissen (ORR ermittelt durch das IRF gemäß RECIST v1.1). Zu den angegebenen Datenschnitten entsprach die Analysepopulation der ITT-Population. Zum Zeitpunkt der primären Analyse (14.09.2015) zeigten 23 von 119 Patienten (19,3%) ein objektives Ansprechen auf die Therapie mit Atezolizumab (siehe Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (IRF) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT)

Datenschnitt	Analyse- population	Patienten mit Ereignis	ORR (IRF)	95% KI [%]	
	N	n	[%]	UL	OL
05. Mai 2015	118	12	10,2	5,4	17,1
14. September 2015^a	119	23	19,3	12,7	27,6
14. März 2016	119	28	23,5	16,2	32,2
04. Juli 2016	119	27 ^b	22,7	15,5	31,3

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

^b Ein Patient wurde durch ein „adjudication committee“ retrospektiv neu bewertet, deshalb verringert sich die Ansprechrate gegenüber dem vorigen Datenschnitt

KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; ORR (IRF): objektive Ansprechrate (bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung); UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

Die Raten für das komplette Ansprechen (CR) und das partielle Ansprechen (PR) lagen zum Zeitpunkt der primären Analyse bei 5,0% bzw. 14,3%. Bis zum Datenschnitt vom 04.07.2016 stiegen die Raten für das komplette Ansprechen bis auf 9,2% (siehe Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Komplettes Ansprechen (IRF) aus IMvigor210 (ITT)

Datenschnitt	Analyse- population	Patienten mit Ereignis	CR (IRF)	95% KI [%]	
		n	[%]	UL	OL
14. September 2015^a	119	6	5,0	1,9	10,7
14. März 2016	119	8	6,7	3,0	12,8
04 Jul 16	119	11	9,2	4,7	15,9

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

CR (IRF): komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

Für den ersten Datenschnitt liegen keine Daten vor.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Partielles Ansprechen (IRF) aus IMvigor210 (ITT)

Datenschnitt	Analyse- population	Patienten mit Ereignis	PR (IRF)	95% KI [%]	
		n	[%]	UL	OL
14. September 2015^a	119	17	14,3	8,6	21,9
14. März 2016	119	20	16,8	10,6	24,8
04. Juli 2016	119	16	13,4	7,9	20,9

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; PR (IRF): partielles Ansprechen;
UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht
IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-ermittelte ORR

Tabelle 4-53 zeigt die durch die Prüfarzte ermittelte objektive Gesamtansprechrates gemäß der RECIST-Kriterien (v 1.1). Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug die Gesamtansprechrates 22,7% in der ITT-Population. Zwischen der IRF- und Prüfarzt-ermittelten Ansprechrates bestand somit eine hohe Übereinstimmung.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrates (INV) gemäß RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT)

Datenschnitt	Analyse- population	Patienten mit Ereignis	ORR (INV) [%]	95% KI [%]	
		n		UL	OL
05. Mai 2015	118	10	21,3	10,7	35,7
14. September 2015^a	119	27	22,7	15,5	31,3
14. März 2016	119	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
04. Juli 2016	119	30	25,2	17,7	34,0

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); n.v.: nicht verfügbar; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; ORR (INV): objektive Ansprechrates (bestimmt durch die Prüfarzte); UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

4.3.2.3.3.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Für diesen Endpunkt wurde kein historischer Vergleich durchgeführt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von IMvigor210 zur ORR auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die Studie IMvigor210 eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer und prognostischer Faktoren in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Kapitel 4.3.2.3.2.1).

Die in IMvigor210 eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (81%) und das mediane Alter lag bei 72 Jahren. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [16, 43].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum OS auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

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 Endpunkt Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts DOR

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [40], und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [76].</p> <p>DOR war präspezifiziert als sekundärer Endpunkt und wurde analysiert für Studienteilnehmer welche die Anforderungen an ein objektives Ansprechen (CR, PR) erfüllten (objective response evaluable population). Die DOR wurde durch eine unabhängige Bewertungsinstanz (IRF) oder durch die Prüfarzte (INV) unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. DOR war definiert als die Zeit zwischen einer initialen Einstufung als vollständiges Ansprechen (Complete response, CR) oder partielles Ansprechen (Partial response, PR) bis zum frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression (Progressive disease, PD) oder Tod. Studienteilnehmer mit CR oder PR ohne Krankheitsprogression oder Tod wurden zum Termin des letzten Tumor-Assessments zensiert.</p> <p>Die Analyse von DOR wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die 95% KI des medianen DOR wurden unter Einsatz der Methode von Brockmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>Die primäre Analyse der Kohorte 1 fand statt nachdem der letzte, eingeschlossene Patient mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden war (Datenschnitt: 14 September 2015) [19].</p>

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt DOR – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	ja ^a	ja	ja
^a Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

Die Auswertungen des Endpunkts entsprachen den Vorgaben von Studienprotokoll und SAP, und die Ergebnisse der Studie wurden nach dem ITT Prinzip ausgewertet, auch wenn in diese Auswertung protokollgemäß nur Patienten eingingen, die ein objektives Ansprechen auf die Intervention zeigten. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet; eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, und es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

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.

4.3.2.3.3.1 IMvigor210

In Tabelle 4-56 sind die Ergebnisse für den Endpunkt DOR (ermittelt durch das IRF gemäß RECIST v1.1) zum finalen Datenschnitt und zu den derzeit vorliegenden Datenschnitten der Nachbeobachtung dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (14.09.2015) war die mediane DOR noch nicht erreicht. 22 von 23 Respondern (95,7%) zeigten ein beständiges Ansprechen. Zum 15-Monate Follow-up (04.07.2016) lag der Anteil der verbleibenden Responder noch bei 70,4%. Auch zu diesem Analysezeitpunkt war das mediane DOR noch nicht erreicht.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt DOR (IRF) aus IMvigor210

Kohorte 1	Analyse-population	Patienten mit Ereignis		Verbleibende Responder		DOR (IRF) [Monate]		
		n	%	N	%	Median	95% KI	
							UL	OL
05. Mai 2015	12	1	8,3	11	91,7	n.e.	n.e.	n.e.
14. September 2015	23	1	4,3	22	95,7	n.e.	n.e.	n.e.
14. März 2016	28	7	25	21	75	n.e.	12,8	n.e.
04. Juli 2016^a	27	8	29,6	19	70,4	n.e.	14,1	n.e.

^aFür den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1

DOR (IRF): Dauer des Ansprechens, bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung;
KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-ermittelte DOR

Tabelle 4-57 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt DOR (ermittelt durch die Prüfarzte gemäß RECIST v1.1) zum finalen Datenschnitt und zu den derzeit vorliegenden Datenschnitten der Nachverbeobachtung zusammen. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (14.09.2015) war die mediane DOR noch nicht erreicht. 26 von 27 Respondern (96,3%) zeigten ein beständiges Ansprechen. Zum 15-Monate Follow-up (04.07.2016) lag der Anteil der verbleibenden Responder noch bei 80,0%. Auch zu diesem Analysezeitpunkt war die mediane DOR noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für die von der unabhängigen Bewertungseinrichtung erhobene DOR (IRF) sind konsistent mit den Ergebnissen für die von den Prüfarzten erhobene DOR (INV).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt DOR (INV) aus IMvigor210

Kohorte 1	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		Verbleibende Responder		DOR (INV) [Monate]		
		n	%	N	%	Median	95% KI	
Daten- schnitt	N							UL
05. Mai 2015	14	0	0	14	100	n.e.	n.e.	n.e.
14. September 2015	27	1	3,7	26	96,3	n.e.	n.e.	n.e.
14. März 2016	30	4	13,3	26	86,7	n.e.	n.e.	n.e.
04. Juli 2016^a	30	6	20,0	24	80,0	n.e.	16,6	n.e.

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
DOR (INV): Dauer des Ansprechens, bestimmt durch die Prüfarzte;
KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

4.3.2.3.3.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Für diesen Endpunkt wurde kein historischer Vergleich durchgeführt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von IMvigor210 zur DOR auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die Studie IMvigor210 eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer und prognostischer Faktoren in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Kapitel 4.3.2.3.2.1).

Die in IMvigor210 eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (81%) und das mediane Alter lag bei 72 Jahren. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [16, 43].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum OS auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

4.3.2.3.3.4 Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [40], und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [76].</p> <p>Die Analyse erfolgte für die im Protokoll definierte ITT-Population, welche aus allen behandelten Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das PFS war definiert als die Zeit von der ersten Dosis des Prüfpräparates bis zur Progression gemäß RECIST v1.1 ermittelt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (IRF) oder Tod unabhängig von der Ursache. Das durch die Prüfarzte (INV) bestimmte PFS war identisch definiert und wird als Sensitivitätsanalyse präsentiert. Das Prüfarzt-berichtete PFS war im Prüfplan prospektiv als sekundärer Endpunkt definiert.</p> <p>Der Tumorstatus wurde protokollgemäß zum Screening (Tag -28 bis Tag -1), etwa alle acht Wochen über 12 Monate nach Tag 1 (± 3 Tage ab Zyklus Zwei) und danach alle 12 Wochen erhoben. Bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis und zum Follow-up wurde der Tumorstatus ebenfalls ermittelt.</p> <p>Hinsichtlich der Zielläsionen war eine Progression gemäß RECIST v1.1 wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 20%ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bezogen auf den niedrigsten Wert einschließlich BL • Absoluter Anstieg der Summe um mindestens 5 mm • Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen (betrifft Ziel- und Nicht-Zielläsionen) <p>Nicht-Zielläsionen waren protokollgemäß nur qualitativ zu bewerten. Bezogen auf Nicht-Zielläsionen musste eine eindeutige Progression vorhandener Läsionen eingetreten sein. Eine Progression konnte auch vorliegen, wenn der Patient auf Basis der messbaren Zielläsionen eine stabile Erkrankung hatte oder partiell auf die Behandlung angesprochen hatte. In diesem Fall musste die Tumorlast der Nicht-Zielläsionen derart zugenommen haben, dass die Therapie abgebrochen werden musste. Eine moderate Zunahme der Nicht-Zielläsionen war für eine eindeutige Progression nicht ausreichend. Bei Patienten mit nicht messbarer Erkrankung (Zielläsionen) musste die Tumorlast der Nicht-Zielläsionen ebenfalls substantiell in einem Ausmaß zugenommen haben, das der Situation bei messbarer Erkrankung vergleichbar war.</p> <p>Neue maligne Läsionen waren mit einer Progression gleichzusetzen. Hierbei sollte sichergestellt werden, dass der Befund tatsächlich durch den Tumor bedingt war und nicht andere Gründe hatte wie z. B. Unterschiede bei den bildgebenden Verfahren.</p> <p>Eine sogenannte „symptomatische Entgleisung“ stellte kein Kriterium des objektiven Ansprechens dar, sondern einen Grund zum Abbruch der Therapie. Das objektive Ansprechen war auf Basis der Ziel- und Nicht-Zielläsionen zu bestimmen. Für weitere Details zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-48.</p> <p>Das PFS wurde für die ITT-Population analysiert, unabhängig davon ob die Patienten zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 hatten oder nicht. Patienten, deren Erkrankung nicht fortschritt oder die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Tumorstatus zensiert. Patienten mit fehlenden Werten nach BL wurden zum Zeitpunkt der ersten Dosis plus ein Tag zensiert. Patienten ohne Verlaufskontrolle (lost to follow-up) wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerhebung ohne Progression zensiert. Die Zensierung galt für beide Operationalisierungen (IRF und Prüfarzte).</p> <p>Das mediane PFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die 95% KI des medianen PFS wurden unter Einsatz der Methode von Brockmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>Die primäre Analyse der Kohorte 1 fand statt nachdem der letzte, eingeschlossene Patient mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden war (Datenschnitt: 14. September 2015) [19].</p>

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	ja ^a	ja	ja
^a Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine nicht-kontrollierte prospektive Studie handelt, gelten die Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll jedoch für nicht-randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Die Endpunkterheber der IMvigor210-Studie waren gegenüber der Behandlung verblindet, bei den historischen Studien ist dies jedoch unklar. Das ITT-Prinzip wurde in allen eingeschlossenen Studien adäquat umgesetzt, und die Ergebnisse wurden ergebnisunabhängig berichtet.

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.

4.3.2.3.4.1 IMvigor210

In Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse für den Endpunkt PFS (ermittelt durch das IRF gemäß RECIST v1.1) zu den derzeit vorliegenden Datenschnitten dargestellt.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (14.09.2015) war die Erkrankung nach Bewertung durch das IRF gemäß RECIST v1.1 bei 81 der 119 Patienten (68,1% der ITT-Population) fortgeschritten oder die Patienten waren verstorben. Das mediane PFS lag bei 2,4 Monaten (95% KI: [2,1; 4,1]). Zum aktuellsten Datenschnitt (04.07.2016) lag das mediane PFS bei 2,7 Monaten (95% KI: [2,1; 4,2]).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (IRF) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT)

Kohorte 1	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		PFS (IRF)		
		n	%	Median [Monate]	95% KI	
Datenschnitt	N				UL	OL
05. Mai 2015	118	48	40,7	2,3	2,1	4,2
14. September 2015	119	81	68,1	2,4	2,1	4,1
14. März 2016	119	87	73,1	2,9	2,1	4,2
04. Juli 2016*	119	88	73,9	2,7	2,1	4,2

^aFür den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
PFS (IRF): progressionsfreies Überleben, bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung;
KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

Sensitivitätsanalyse: Prüfarzt-ermittelte PFS

Das durch die Prüfarzte bestimmte PFS (INV) war vergleichbar mit dem durch die unabhängige Bewertungseinrichtung bestimmten PFS (IRF). Zum Zeitpunkt der primären Analyse (14.09.2015) war die Erkrankung gemäß RECIST v1.1 bei 75 der 119 Patienten (63,0%) der ITT-Population fortgeschritten oder die Patienten waren verstorben. Das mediane PFS lag bei 4,2 Monaten (95% KI: [2,3; 5,7]). Bis zum aktuellsten Datenschnitt (04.07.2016) lag das mediane PFS bei 4,2 Monaten (95% KI: [2,3; 5,7]) (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt PFS (INV) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 (ITT)

Kohorte 1	Analyse- population	Patienten mit Ereignis		PFS (INV)		
		n	%	Median [Monate]	95% KI	
Datenschnitt	N				UL	OL
05. Mai 2015	118	58	49,2	4,0	2,1	4,2
14. September 2015	119	75	63,0	4,2	2,3	5,7
14. März 2016	119	83	69,7	4,2	2,3	5,7
04. Juli 2016^a	119	85	71,4	4,2	2,3	5,7

^a Für den Endpunkt relevanter Datenschnitt, s.a. Absatz Datenschnitte in 4.3.2.3.2.1
PFS (INV): progressionsfreies Überleben, bestimmt durch die Prüfarzte;
KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls
Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]

4.3.2.3.3.4.2 Historische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem

Für diesen Endpunkt wurde kein historischer Vergleich durchgeführt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von IMvigor210 zur PFS auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die Studie IMvigor210 eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer und prognostischer Faktoren in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Kapitel 4.3.2.3.2.1).

Die in IMvigor210 eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (81%) und das mediane Alter lag bei 72 Jahren. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [16, 43].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum OS auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

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

4.3.2.3.3.5 Verträglichkeit – 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 4-62 Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte

Studie	Operationalisierung
IMvigor210	<p>Falls nicht anders angegeben beziehen sich die Angaben auf Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [40] und den statistischen Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [76].</p> <p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten, wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) sowie dem Roche INN (International Non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for Medications and Treatments klassifiziert und durch den Prüfarzt bzgl. den Kriterien für SUE, Schweregrad nach NCI-CTCAE (Version 4.0) eingestuft. Es werden Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Die Progression des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p>Anmerkung: Bei einer radiologisch nicht bestätigten Progression wurden zunächst alle zugrundeliegenden Symptome als UE berichtet und nach radiologischer Bestätigung wieder gelöscht.</p> <p><u>Patienten mit UE Grad ≥ 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</u></p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß der CTCAE des NCI und wurde detailliert im eCRF berichtet. Im Folgenden wird auf die Bezeichnung CTCAE im Text verzichtet.</p> <p>Es werden zusätzlich zu den UE Grad 5 alle Todesfälle während des Berichtszeitraums, die nach Ansicht des Prüfarztes ausschließlich durch eine Progression bedingt waren, und nicht als UE dokumentiert wurden, dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung / Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE wurden auch nach Studienende erhoben und berichtet.</p> <p><u>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE</u></p> <p>Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Patienten mit UE die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen.</u></p> <p>Als Klasseneffekte immunmodulierender Wirkstoffe der Krebstherapie werden spezifische Nebenwirkungen abgeleitet, die sich aktuell nicht vollumfänglich durch MedDRA codieren lassen. Aus diesem Grund wurde vom Sponsor eine Liste von „Adverse Events of Special Interest“ (AESI) definiert (Protokoll Seite 91), die als Schnittmenge alle Nebenwirkungen der Krebsimmuntherapie enthält.</p> <p>Anmerkung: Diese für Atezolizumab sehr umfangreiche Liste an AESI werden im CSR nicht explizit dargestellt, sind aber im vorliegenden Dossier zur Vollständigkeit aufgeführt [59].</p> <p>Alle aus dieser AESI-Liste nach der medizinischen Beurteilung und unter Berücksichtigung des Safety Monitoring Committee und der Diskussion mit den regulatorischen Behörden hervorgehenden Krebsimmuntherapie-Nebenwirkungen werden im Kapitel: „Patienten mit UE, die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen“ beschrieben. Diese hier auf Studienebene dargestellten UE sind Teil der in der Fachinformation von Atezolizumab dargestellten Krebsimmuntherapie-Nebenwirkungen.</p> <p><u>Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen</u></p> <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Inzidenz von $\geq 5\%$, sortiert nach Systemorganklassen) werden dargestellt.</p>
Historische Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie	
Studien der Hauptanalyse	
Bamias 2007	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden für die Verträglichkeit ausgewertet. Es wurden die NCI-CTC Kriterien (v3.0) eingesetzt. Alle unerwünschten Ereignisse wurden bis zur Stabilisierung oder dem Abklingen nachverfolgt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren für die Erhebung der unerwünschten Ereignisse evaluierbar.
Bellmunt 2001	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Alle Patienten, die zumindest eine Therapiedosis erhalten hatten wurden für die Auswertung herangezogen. Schweregrade wurden auf Basis der CTCAE erhoben.
Carles 2000	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Alle Patienten konnten für die Auswertung von UE herangezogen werden. Schweregrade wurden auf Basis der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Dezember 1994) erhoben.
De Santis 2012	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Schweregrade wurden auf Basis der CTCAE v2.0 erhoben. 118/119 Patienten, die in den Carbo/Gem-Arm eingeschlossen waren standen für die Analyse der Verträglichkeit zur Verfügung
Linardou 2004	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden für die Verträglichkeit ausgewertet. Es wurden die WHO-Kriterien eingesetzt. 55 von 56 eingeschlossenen Patienten standen für die Auswertung der Verträglichkeit zur Verfügung.
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse	
Baitar 2011	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Schweregrade wurden auf Basis der CTCAE v4.0 erhoben. Alle Patienten (N=23) waren für nicht-hämatopoetischen UE auswertbar. Für hämatopoetische UE waren 22 Patienten auswertbar, da ein Patient nach Administration der ersten Chemotherapie verstarb.
Bamias 2006	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Unerwünschte Ereignisse wurden vor jedem Chemotherapie-Zyklus nach NCI-CTC Kriterien erhoben (v2.0). Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren für die Erhebung der unerwünschten Ereignisse evaluierbar.
Dogliotti 2007	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden für die Verträglichkeit ausgewertet. Es wurden die WHO-Kriterien eingesetzt. Alle in den

Studie	Operationalisierung
	Carbo/Gem Arm eingeschlossenen Patienten standen für die Auswertung der Verträglichkeit zur Verfügung.
Helke 2006	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Die UE der Chemotherapie wurden nach den WHO-Kriterien erfasst. Es wurden die Schweregrade 3 und 4 berichtet. Alle eingeschlossenen Patienten standen für die Auswertung der Verträglichkeit zur Verfügung.
Nogué-Aliguer 2003	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Die unerwünschten Ereignisse wurden unter Verwendung der Kriterien der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ausgewertet. Alle eingeschlossenen Patienten standen für die Auswertung der Verträglichkeit zur Verfügung.
Shannon 2001	Die Verträglichkeit der Studienintervention wurde alle 3 Wochen erhoben. Hierzu wurden die WHO-Kriterien eingesetzt. Alle eingeschlossenen Patienten standen für die Auswertung der Verträglichkeit zur Verfügung.
Xu 2007	Unerwünschte Ereignisse wurden nach NCI-CTC Kriterien erhoben (v2.0). Alle eingeschlossenen Patienten standen für die Auswertung der Verträglichkeit zur Verfügung.

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Apekte
<i>Behandlung mit Atezolizumab</i>				
IMvigor210	nein	Ja ^{a, b}	ja	ja
<i>Behandlung mit Carbo/Gem</i>				
Studien der Hauptanalyse				
Bamias 2007	nein	ja ^a	ja	ja
Bellmunt 2001	nein	ja ^a	ja	ja
Carles 2000	nein	ja ^a	ja	ja
De Santis 2012	nein	ja ^a	ja	ja
Linardou 2004	nein	ja ^a	ja	ja
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse				
Baitar 2011	nein	ja	ja	ja
Bamias 2006	nein	ja	ja	ja
Dogliotti 2007	nein	ja	ja	ja
Helke 2006	nein	ja	ja	ja
Nogué-Aliguer 2003	nein	ja	ja	ja
Shannon 2001	nein	ja	ja	ja
Xu 2007	nein	ja	ja	ja
^a In IMvigor210 sind die Definitionen von ITT und Safety Population identisch (alle Patienten, die mindestens einmal das Prüfpräparat erhalten hatten)				
^b Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)				

Da es sich bei den eingeschlossenen Studien (mit Ausnahme der Studien De Santis 2012 und Dogliotti 2007) um nicht-kontrollierte prospektive Studien handelt, gelten die Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns generell als verzerrt. Für UE \geq Grad 3 und SUE existieren jedoch klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials.

In die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurden in die IMvigor210-Studie alle Patienten, die mindestens einmal das Prüfpräparat erhalten hatten eingeschlossen, d. h. die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Die Analysen entsprachen dem Studienprotokoll und dem SAP. Die Endpunkterheber waren gegenüber der

Behandlung nicht verblindet. Diese Tatsache führt jedoch, zumindest bei der Erhebung von schweren UE und SUE, zu keiner erheblichen Verzerrung. Die Ergebnisse wurden ergebnisunabhängig berichtet, und es sind keine weiteren Aspekte identifizierbar, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Für den nicht-adjustierten Vergleich des Sicherheitsprofils von Atezolizumab (IMvigor210) mit der zVT wurden folgende historische Interventionsstudien aus einer systematischen Literaturrecherche eingeschlossen: Baitar 2011 [9], Bamias 2006 [10], Bamias 2007 [3], Bellmunt 2001 [4], Carles 2000 [5], De Santis 2012 [6], Dogliotti 2007 [11], Helke 2006 [12], Linardou 2004 [7], Nogué-Aliguer 2003 [13], Shannon 2001 [14], und Xu 2007 [15]. Die Studien von De Santis 2012 und Dogliotti 2007 sind randomisiert kontrollierte Studien, die verbleibenden eingeschlossenen Studien sind prospektiv geplante, einarmige Studien. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung in keiner der eingeschlossenen Studien verblindet. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle behandelten Patienten in die Auswertung des Sicherheitsprofils eingeschlossen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, oder auf sonstige Aspekte, die auf eine Verzerrung der Ergebnisse hindeuten könnten, vor. Die Baseline-Charakteristika der in die historischen Studien eingeschlossenen Patienten sind vergleichbar mit denjenigen aus der IMvigor210-Studie.

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.

4.3.2.3.3.5.1 IMvigor210

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt 14.09.2015) betrug die mediane Dauer der Nachverfolgung 14,4 Monate. Zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts (Datenschnitt vom 04.07.2016) lag der mediane Follow-up bei 17,2 Monaten (siehe Tabelle 4-40). Da für die Bewertung der Verträglichkeit die kumulative Evidenz zu UE entscheidend ist, werden für diesen Endpunkt die Daten des letzten verfügbaren Datenschnitts vom 04.07.2016 verwendet.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE jeglichen Grades aus Kohorte 1, IMvigor210

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	%	UL	OL
Patienten mit UE	119	114	95,8	90,54	98,19

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

In der Studie IMvigor210 trat bei 114 (95,8%) Patienten ein UE jeglichen Grades auf (Tabelle 4-64).

Patienten mit UE Grad ≥ 3 Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt UE des Grades ≥ 3 aus Kohorte 1, IMvigor210

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	%	UL	OL
Patienten mit UE Grad ≥ 3	119	58	48,7	39,94	57,62
Patienten mit UE Grad 3	119	42	35,3	27,29	44,22
Patienten mit UE Grad 4	119	12	10,1	5,86	16,80
Patienten mit UE Grad 5	119	4	3,4	1,31	8,32

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

UE Grad ≥ 3 wurden bei 58 von 119 Patienten dokumentiert. Dies entspricht 48,7% (95% KI: [39,94; 57,62]) der Sicherheitspopulation. Bei 16,8% aller Patienten wurden die UE Grad ≥ 3 als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Vorrangig handelte es sich bei den UE Grad ≥ 3 um Grad 3 UE (35,3%, 95% KI: [27,29; 44,22]). Grad 4 UE wurden bei 10,1% (95% KI: [5,86; 16,80]) dokumentiert. Die beiden häufigsten UE \geq Grad 3 waren Fatigue (5,0%) und Anämie (5,0%). Die dritthäufigsten UE \geq Grad 3 waren ALT-Erhöhung (3,4%) sowie Kreatininerhöhung im Blut (3,4%).

Die hier beobachtete Inzidenz der UE Grad ≥ 3 entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden und spiegelt die Ergebnisse anderer Atezolizumab Studien wieder.

Patienten mit UE Grad 5

UE Grad 5 traten unter Atezolizumab bei vier von 119 Patienten (3,4%; 95%-KI: [1,31; 8,32]) auf.

Eines dieser Ereignisse (Sepsis) wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Der Patient entwickelte an Tag 8 nach der ersten Atezolizumab-Gabe grippeähnliche Symptome, die sich im Laufe der folgenden Tage verschlechterten. Zudem traten Fieber, Panzytopenie sowie ein Multi-Organ-Versagen auf. An Tag 11 wurde der Patient aufgrund einer Sepsis hospitalisiert, die am selben Tag zum Tod führte.

Die weiteren UE Grad 5 wurden nicht als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Bei diesen Ereignissen handelte es sich je um einen Fall von Herzstillstand, Myokardinfarkt und respiratorischer Insuffizienz.

Der Patient, bei dem Herzstillstand als Grad 5 UE dokumentiert wurde, wies anamnestisch als Risikofaktoren Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma sowie eine Raucheranamnese auf. Eine durchgeführte Autopsie ergab das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung.

Bei einem Patienten führte ein Myokardinfarkt zum Tod. Medizinische Vorerkrankungen umfassten eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie einen Myokardinfarkt. Die durchgeführte Angiografie der Koronararterien zeigte eine schwere koronare Herzkrankheit.

Ein Patient verstarb aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz. Zum Zeitpunkt des Todes lagen bei ihm Lungen-, Leber- sowie Pleurametastasen vor. Zudem zeigten sich anamnestisch weitere Grunderkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, COPD, hypertensive Herzerkrankung).

Bei einem Patienten wurde Atemnot, die mehr als 30 Tage nach der letzten Atezolizumab-Gabe auftrat, als Todesursache dokumentiert. Die Atemnot wurde nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht.

Während des Studienverlaufs traten zwei weitere Todesfälle aufgrund anderer nicht spezifizierter Ursachen (nicht aufgrund einer Progression der Grunderkrankung oder aufgrund eines unerwünschten Ereignisses) auf. Einer der beiden Patienten verstarb 18 Tage nach der letzten Atezolizumab Verabreichung. Der andere Patient verstarb während der Follow up Periode, 113 Tage nach der letzten applizierten Dosis Atezolizumab. Bei beiden Patienten konnte die genaue Todesursache nicht ermittelt werden.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit SUE aus Kohorte 1, IMvigor210

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	%	UL	OL
Patienten mit SUE	119	45	37,8	29,6	46,8

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 45 von 119 Patienten (37,8%; 95%-KI: [29,61; 46,78]) auf (Tabelle 4-66). Die Hälfte aller SUE (55,6%) waren vom Schweregrad 3, 22,2% der SUE waren Grad 4 UE und 8,9% der SUE vom Grad 5. Bei 10,1% aller Patienten der Sicherheitspopulation wurden die SUE als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Die beiden häufigsten Ereignisse (akute Nierenschädigung und Nierenversagen) traten in der Sicherheitspopulation mit einer Inzidenz von jeweils 3,4% auf. Die dritthäufigsten SUE waren Dünndarmobstruktion (2,5%), Sepsis (2,5%) und Diarrhoe (2,5%).

Die hier beobachtete Inzidenz der SUE entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Häufigkeit und entspricht den Ergebnissen anderer Atezolizumab Studien in anderen Indikationen.

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (UE)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) aus Kohorte 1, IMvigor210

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95% KI für Ereignisrate [%]	
		n	%	UL	OL
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	119	9	7,6	4,0	13,8

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

Bei neun Patienten (7,6%; 95% KI: [4,03; 13,75]) wurde die Behandlung mit Atezolizumab aufgrund eines UE abgebrochen (Tabelle 4-67). Die UE umfassten Herzstillstand (Grad 5), Myokardinfarkt (Grad 5), Sepsis (Grad 5), respiratorische Insuffizienz (Grad 5), Fatigue (Grad 3), Überempfindlichkeit (Grad 3), rheumatoide Arthritis (Grad 3), Autoimmunkolitis (Grad 2) sowie Diarrhoe (Grad 2).

Sowohl die Folgekomplikationen der Diarrhoe (Hypotonie, Orthostase und Vorhofflattern) als auch die Überempfindlichkeit konnten erfolgreich behandelt werden.

Die übrigen Grad 2 (Autoimmunkolitis) und Grad 3 UE (Fatigue, rheumatoide Arthritis), die zum Therapieabbruch führten, erfüllten nicht die Kriterien eines SUE.

Die Autoimmunkolitis (Grad 2) hatte sich im Verlauf im Grad nicht verschlechtert und war zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts noch nicht abgeklungen.

Die Inzidenz der Behandlungsabbrüche wegen UE in der Kohorte 1 der IMvigor210 entspricht der für die Atezolizumab Therapie in der Indikation zu erwartenden.

Patienten mit Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen

Diese Ereignisse werden auch in der Fachinformation für Atezolizumab unter 4.8 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis trat bei einem Patienten in Behandlung mit Atezolizumab auf. Das Ereignis war vom Schweregrad 1. Das UE war nicht schwerwiegend und führte nicht zum Behandlungsabbruch.

Immunvermittelte Hepatitis

Es trat kein Fall von Hepatitis unter der Behandlung mit Atezolizumab auf.

Immunvermittelte Kolitis

Eine Autoimmunkolitis trat bei einem Patienten auf und führte zum Behandlungsabbruch mit Atezolizumab. Dieses UE war vom Schweregrad 2 und erfüllte nicht die Kriterien eines SUE.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion) trat bei neun der Patienten auf. Alle Fälle waren leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Bei keinem dieser Patienten musste die Therapie abgebrochen werden und keines dieser Ereignisse war schwerwiegend. Es wurde kein Fall von Autoimmunhypothyreose dokumentiert.

Bei zwei der Patienten wurde eine Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion) dokumentiert. Alle UE waren vom Grad 1 und nicht schwerwiegend. Auch hier musste in keinem Fall die Therapie abgebrochen werden. Es wurde keine Autoimmunhyperthyreose dokumentiert.

Es traten keine Fälle von Nebenniereninsuffizienz oder Diabetes mellitus während der Behandlung mit Atezolizumab auf. Es trat kein Fall von Hypophysitis in dieser Studie auf.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Es trat kein Fall einer Autoimmunmeningoenzephalitis auf. Während der Behandlung mit Atezolizumab trat ein Fall einer herpetischen Meningoenzephalitis (einer durch Herpesviren verursachten Entzündung des Gehirns und der Hirnhäute) auf. Dieser Fall erfüllte jedoch nicht die Kriterien einer Autoimmunmeningoenzephalitis.

Immunvermittelte Neuropathien

Es traten keine Fälle von Autoimmunneuropathie, Guillain-Barré-Syndrom oder myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis auf.

Immunvermittelte Pankreatitis

Es traten keine Fälle von Autoimmunpankreatitis in der Studie auf. Eine Pankreasinsuffizienz wurde bei einem Patienten dokumentiert. Diese war vom Schweregrad 2 und kein SUE. Sie erfüllte nicht die Kriterien einer Autoimmunpankreatitis.

Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen***Patienten mit UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort – weitere Untersuchungen***

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – weitere Untersuchungen

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
Anämie	119	22	18,5	12,5	26,4
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Abdominalschmerz	119	8	6,7	3,5	12,7

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL
Diarrhoe (Durchfall)	119	26	21,8	15,4	30,1
Erbrechen	119	19	16,0	10,5	23,6
Obstipation (Verstopfung)	119	18	15,1	9,8	22,7
Nausea (Übelkeit)	119	26	21,8	15,4	30,1
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
Appetit vermindert	119	28	23,5	16,8	31,9
Asthenie	119	11	9,2	5,2	15,8
Fatigue (Ermüdung)	119	54	45,4	36,7	54,3
Fieber	119	17	14,3	9,1	21,7
Peripheres Ödem	119	19	16,0	10,5	23,6
Schmerz	119	6	5,0	2,3	10,6
Schmerz in einer Extremität	119	8	6,7	3,5	12,7
Schüttelfrost	119	9	7,6	4,0	13,8

Unter Atezolizumab war Anämie mit 18,5% (95% KI: [12,54; 26,41]) das einzige UE der Erkrankungen des blutbildenden Systems, welches mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ dokumentiert wurde. Die meisten Anämien waren Grad 1 und 2. Grad 3 oder 4 traten bei 5,0% der Patienten auf. Die Anämie ist ein Symptom einer Krebserkrankung und steht nicht im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie [30].

Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten mit einer Inzidenz von jeweils 21,8% Diarrhoe (Durchfall) und Nausea (Übelkeit) auf. Diese sind für eine Krebstherapie bzw. für die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab erwartete Inzidenzen. Die große Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse (26 / 29 UE) waren mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2).

Die Inzidenzen der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Appetit vermindert, Asthenie, Fatigue (Ermüdung), Fieber, Ödem peripher Schmerz, Schmerz in einer Extremität und Schüttelfrost) entsprechen ebenfalls den für das Krankheitsbild des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen UC typischen Häufigkeiten und bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Atezolizumab. Auch in dieser SOC war die weit überwiegende Mehrzahl der Ereignisse vom Grad 1 oder Grad 2.

Patienten mit UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Endokrine Erkrankungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Endokrine Erkrankungen

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
Harnwegsinfektion	119	19	16,0	10,5	23,6
Infektion der oberen Atemwege	119	8	6,7	3,5	12,7
<i>Untersuchungen</i>					
Alaninaminotransferase erhöht	119	9	7,6	4,0	13,8
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	119	6	5,0	2,3	10,6
Aspartataminotransferase erhöht	119	8	6,7	3,5	12,7
Gewicht erniedrigt	119	8	6,7	3,5	12,7
Kreatinin im Blut erhöht	119	20	16,8	11,2	24,5
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>					
Dehydratation	119	7	5,9	2,9	11,7
Hyperglykämie	119	8	6,7	3,5	12,7
Hyperkaliämie	119	6	5,0	2,3	10,6
Hyponatriämie	119	8	6,7	3,5	12,7
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					
Hypothyreose	119	9	7,6	4,0	13,8

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren Harnwegsinfektionen und Infektionen der oberen Atemwege die einzigen UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ auftraten. Die überwiegende Mehrzahl der Harnwegsinfektion waren von mildem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß. Alle Infektionen der oberen Atemwege waren UE vom Grad 1 oder 2.

Kreatininerhöhung im Blut war mit einer Inzidenz von 16,8% das häufigste UE der SOC Untersuchungen. Kreatininerhöhung im Blut wird häufig bei Erkrankungen der ableitenden Harnwege beobachtet. Die weit überwiegende Mehrzahl der Ereignisse (16 / 20 UE) war vom Schweregrad 1 oder 2. Alle anderen Ereignisse in dieser SOC traten mit einer Inzidenz von 5-8% in dem für das Krankheitsbild zu erwartenden Rahmen auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden mit einer Inzidenz von unter 10% dokumentiert. Auch in dieser SOC war die deutliche Mehrheit der Ereignisse (37 / 49 UE) vom Grad 1 oder 2. Vier UE waren schwerwiegend (ein Grad 2 und drei Grad 3).

Patienten mit UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen – weitere Untersuchungen

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>					
Rückenschmerzen	119	17	14,3	9,1	21,7
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	119	6	5,0	2,3	10,6
Arthralgie	119	19	16,0	10,5	23,6
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>					
Kopfschmerz	119	10	8,4	4,6	14,8
Schlaflosigkeit	119	8	6,7	3,5	12,7
Schwindelgefühl	119	10	8,4	4,6	14,8
Verwirrheitszustand	119	6	5,0	2,3	10,6
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					
Angst	119	9	7,6	4,0	13,8
Depression	119	6	5,0	2,3	10,6

Die beiden häufigsten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen waren Arthralgie (16,0%) und Rückenschmerzen (14,3%). Alle Arthralgien sowie nahezu alle Fälle von Rückenschmerzen (14 / 17 UE) waren mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Ein UE dieser SOC (Rückenschmerzen vom Grad 3) war schwerwiegend.

Die häufigsten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems waren Kopfschmerz und Schwindelgefühl mit einer Inzidenz von jeweils 8,4%. Nahezu alle UE waren von mildem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß (29 / 33 UE). Zwei UE waren schwerwiegend (eines vom Grad 1 und eines vom Grad 3).

Die häufigsten UE der SOC psychiatrische Erkrankungen waren Angst (7,6%) und Depression (5,0%). Auch diese UE waren alle von mildem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß und nicht schwerwiegend.

Patienten mit UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Gefäßerkrankungen– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Gefäßerkrankungen– weitere Untersuchungen

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	[%]	UL	OL
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					
Hämaturie	119	11	9,2	5,2	15,8
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					
Dyspnoe	119	11	9,2	5,2	15,8
Husten	119	15	12,6	7,8	19,8
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>					
Ausschlag	119	12	10,1	5,9	16,8
Pruritus	119	21	17,6	11,8	25,5
Trockene Haut	119	8	6,7	3,5	12,7
<i>Gefäßerkrankungen</i>					
Hypotonie	119	7	5,9	2,9	11,7
KI: Konfidenzintervall (nach Wilson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UE: Unerwünschte Ereignisse; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls					

In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege war Hämaturie mit einer Inzidenz von 9,2% (95% KI [5,24; 15,80]) das häufigste UE. Fast alle Hämaturien waren von mildem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß und nicht schwerwiegend. Es trat lediglich eine schwerwiegende Hämaturie auf, die jedoch auch nur von moderater Ausprägung (Grad 2) war.

Bei den Atemwegserkrankungen und den Hauterkrankungen waren die in Tabelle 4-71 aufgeführten UE fast ausschließlich von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung. Lediglich je ein Fall (0,8%) von Ausschlag sowie Pruritus war vom Grad 3 oder Grad 4. Alle genannten UE waren nicht schwerwiegend.

Das häufigste UE der SOC Gefäßerkrankungen war Hypotonie (5,9%; 95% KI: [2,88; 11,65]). Die Mehrzahl der Ereignisse waren auch hier vom Grad 1 oder Grad 2.

Zusammenfassung: Patienten mit ausgewählten UE – weitere Untersuchungen

Zusammenfassend entsprachen die in den diskutierten SOC beobachteten UE Inzidenzen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind vergleichbar mit den bislang in

weiteren Indikationen durchgeführten randomisierten mehrarmigen Studien wie z.B. der Studie GO28915 (OAK). In der Kohorte 1 der Studie IMvigor210 sind keine neuen bislang unbekanntem UE im Zusammenhang mit der Verabreichung von Atezolizumab aufgetreten. Insgesamt entspricht das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab in dieser Studie dem bekannten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

4.3.2.3.3.5.2 Historische Vergleiche mit der zVT Carbo/Gem

Eine detaillierte Auflistung darüber, welche Sicherheitsendpunkte in den einzelnen Studien erhoben wurden, findet sich in Referenz [77].

Für den nicht-adjustierten Vergleich der Verträglichkeit wurden die Inzidenzen aller UE-Kategorien und Einzel-UE mit Grad 3-4 herangezogen (für Alopezie wurde nur Grad 1-2 berücksichtigt, da bei Alopezie Grad 3-4 nicht definiert sind). Die Auswertung des historischen Vergleichs basiert auf relativen Risiken, die sich aus den Inzidenzraten der UE in den einzelnen Studienarmen ableiten. Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis lagen für die Vergleichsstudien nicht vor.

Aus Studie IMvigor210 wurden für Atezolizumab die entsprechenden Ergebnisse der für die zVT berichteten UE-Kategorien und die Einzel-UE auf PT/LLT-Ebene aus dem CSR (aktuellster Datenschnitt vom 04.07.2016) extrahiert [22]. Die mittlere Behandlungsdauer in IMvigor210 ist deutlich länger als in den historischen Vergleichsstudien. In den publizierten historischen Vergleichsstudien wurden UE (bzw. Gesamtraten der UE) im Unterschied zu IMvigor210 nicht vollständig berichtet. Neben der längeren Beobachtungsdauer ist dies ein weiterer Aspekt, der die Ergebnisse zuungunsten von Atezolizumab beeinflusst. Beide angesprochenen Aspekte führen also dazu, dass Ergebnisse zugunsten von Atezolizumab sehr sicher auch als solche gewertet werden können. Weiterführende Analysen für Kombinationen von Einzel-UE konnten nicht durchgeführt werden.

Inzidenzraten für die folgenden Ereigniskategorien und Einzel-UE konnten aus den historischen Vergleichsstudien mit der zVT extrahiert werden:

- Behandlungsabbruch wegen UE
- Tod wegen UE
- Alopezie, Grad 1-2
- Einzel-UE (PT/LLT) bzw. Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) vom Grad 3-4:
 - o Alaninaminotransferase erhöht
 - o Anämie
 - o Asthenie
 - o Diarrhoe
 - o Erbrechen

- Fatigue (Ermüdung)
- Febrile Neutropenie
- Fieber
- Granulozytopenie
- Hämaturie
- Hypertonus
- Infektionen (SOC)
- Kreatinin erhöht
- Lebertoxizität
- Lethargie
- Leukopenie
- Neurotoxizität
- Neutropenie
- Neutropenische Sepsis
- Nierenversagen
- Obstipation
- Ödeme
- Periphere Neuropathie
- Mukositis/Schleimhautentzündung
- Schmerzen
- Thrombozytopenie
- Übelkeit (Nausea)
- Überempfindlichkeit

Sonderfall für nicht-hämatologische UE

Unter den Studien zur zVT im historischen Vergleich wurde nur in Bellmunt 2001 explizit berichtet, dass bei 16 Patienten keine nicht-hämatologischen UE vom Grad ≥ 3 beobachtet wurden [4]. Daher wurde in allen Fällen, bei denen in mindestens einer anderen Studie ein nicht-hämatologisches UE vom Grad 3-4 berichtet wurde, die Bellmunt-Studie im historischen Vergleich mit 0 UE einbezogen. Für alle anderen nur in IMvigor210 berichteten nicht-hämatologischen UE wurde auf die Darstellung verzichtet: Für diese nicht-hämatologischen UE müsste IMvigor210 allein gegen Bellmunt 2001 verglichen werden. Jedoch wurden für keines der ausschließlich in IMvigor210 berichteten nicht-hämatologischen UE vom Grad ≥ 3 mehr als vier Ereignisse beobachtet. Die so entstehenden Vergleiche von maximal vier Ereignissen für IMvigor210 (119 Patienten) mit 0 Ereignissen in

der Studie Bellmunt 2001 (16 Patienten) würden jeweils zu nicht-signifikanten Ergebnissen mit den in Tabelle 4-72 beschriebenen relativen Risiken (und 95%-Konfidenzintervallen) führen. Dabei wurden die Nullzellen für die Inzidenzraten aus der Bellmunt Studie mit dem Wert 0,5 besetzt.

Tabelle 4-72: Theoretische Inzidenzen aus IMvigor210, die im Vergleich mit Ergebnissen aus Bellmunt 2001 zu nicht signifikanten Unterschieden führen

Atezolizumab IMvigor210 Ereignisse (N)	Carbo/Gem Bellmunt 2001 Ereignisse (N)	Relatives Risiko [95% KI]
0 (119)	0 (16)	0,14 [0,00; 6,91]
1 (119)	0 (16)	0,43 [0,02; 10,02]
2 (119)	0 (16)	0,71 [0,04; 14,14]
3 (119)	0 (16)	0,99 [0,05; 18,37]
4 (119)	0 (16)	1,28 [0,07; 22,65]

Die kontraintuitiven relativen Risiken zugunsten von Atezolizumab entstehen dabei durch die Korrektur von 0,5 bei Häufigkeiten von Null. So wird jeweils $n/120$ verglichen mit $0,5/17=0,029$. Erst bei $n=4$ ist Atezolizumab dabei mit $4,5/120=0,0375$ numerisch ‚unterlegen‘, nicht aber statistisch signifikant.

Fazit: Sämtliche möglichen nicht-hämatologischen UE vom Grad 3-4, welche in keiner der Studien genannt wurden, werden nicht direkt geprüft. Es lässt sich jedoch feststellen, dass sich bei keinem dieser UE ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Atezolizumab ergeben hätte.

Die Darstellung der nicht-adjustierten Vergleiche für den Endpunkt Verträglichkeit basiert auf der folgenden Vorgehensweise: Wie in Kapitel 4.3.2.3.1.2 erläutert, wurden in einer Hauptanalyse fünf historische Vergleichsstudien und in einer Sensitivitätsanalyse ein erweiterter Studienpool von 12 Studien eingeschlossen. In beiden Analysen wurden nur diejenigen Studien der jeweiligen Studienpools berücksichtigt, in welchen relevante Daten zu den entsprechenden Endpunkten berichtet wurden.

Zur Methodik der Analyse von UE im historischen Vergleich s.a. Abschnitt 4.2.5.6.

Patienten mit Behandlungsabbrüchen wegen eines unerwünschten Ereignisses

Für Behandlungsabbrüche wegen UE zeigte sich in der Hauptanalyse des historischen Vergleichs ein signifikanter Vorteil für Atezolizumab gegenüber der zVT (RR 0,46 [0,22; 0,95]) (Abbildung 13).

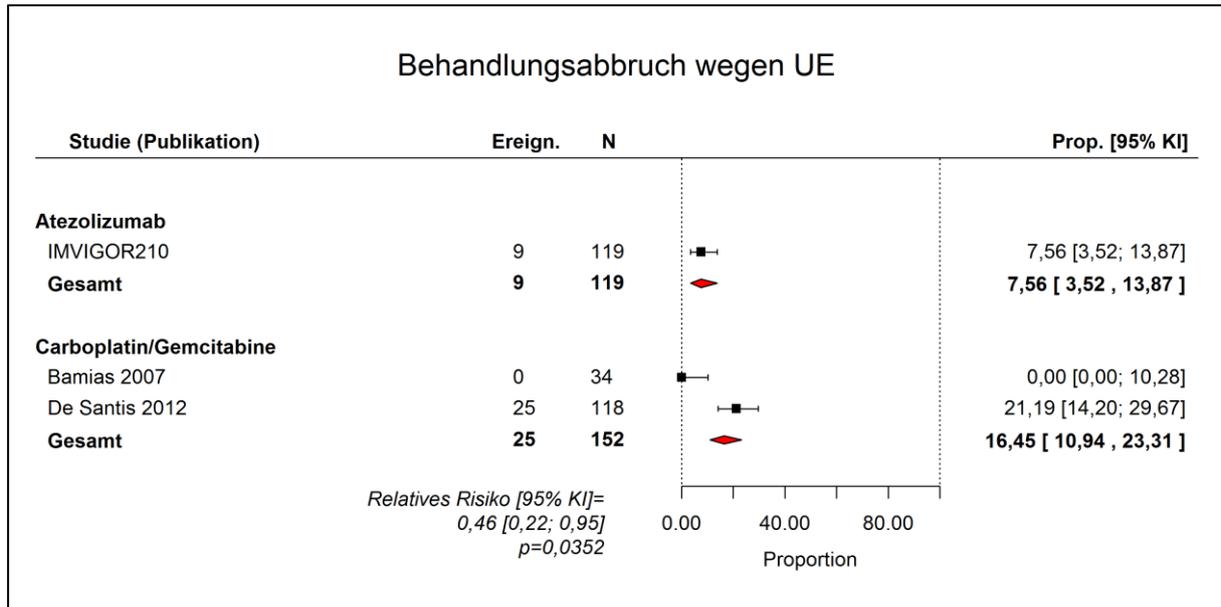


Abbildung 13: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Behandlungsabbruch wegen UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Die Ergebnisse des Studienpools der Sensitivitätsanalyse sind gleichgerichtet und zeigen einen numerischen Vorteil für Atezolizumab bezüglich der Inzidenz von Behandlungsabbrüchen wegen UE (Abbildung 14).

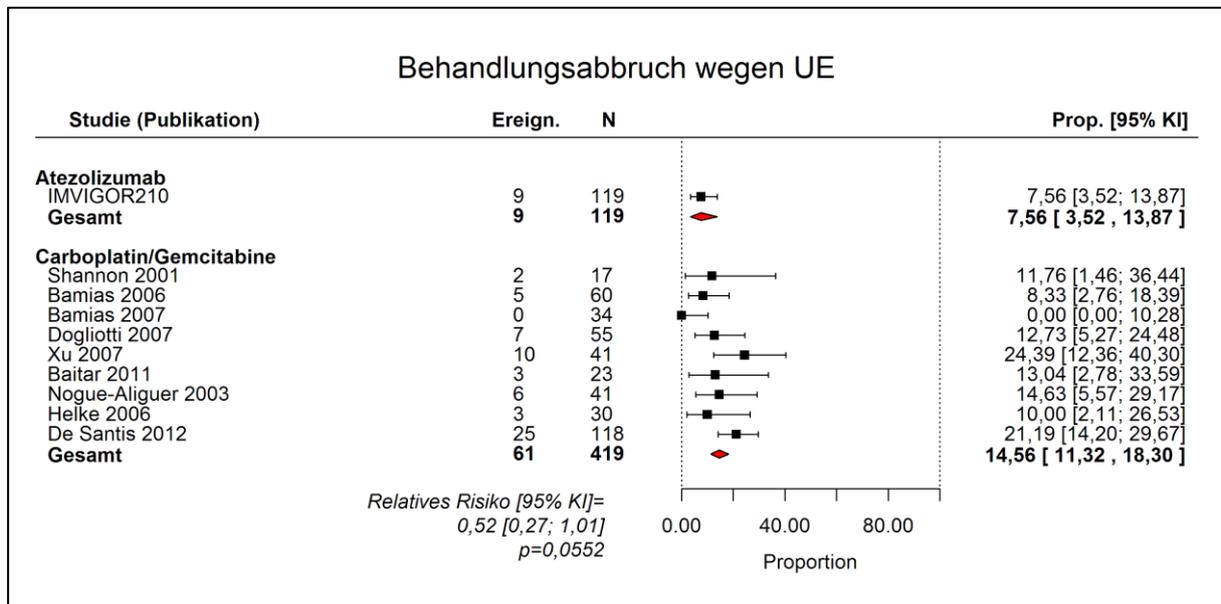


Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Behandlungsabbruch wegen UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Patienten mit UE Grad 5

Für die Inzidenzen der Grad 5 UE zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (RR 1,06; 95%-KI: [0,31; 3,69]) (

Abbildung 15). Dies bestätigte sich auch im Studienpool der Sensitivitätsanalyse (RR 1,27; 95%-KI: [0,41; 3,92], Abbildung 16).

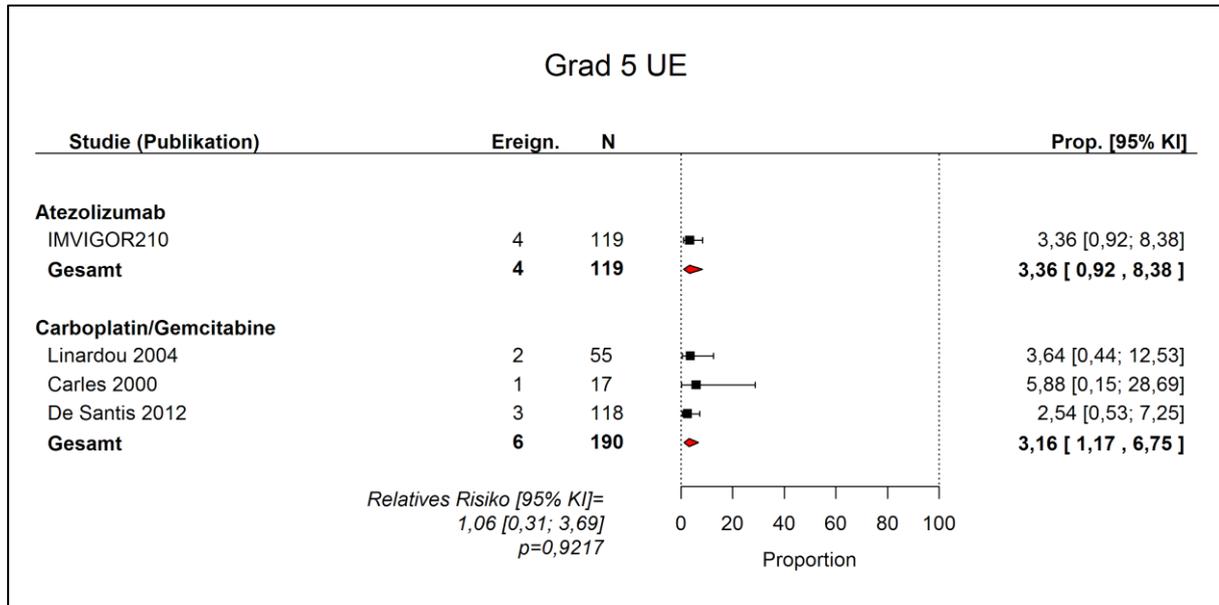


Abbildung 15: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Grad 5UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

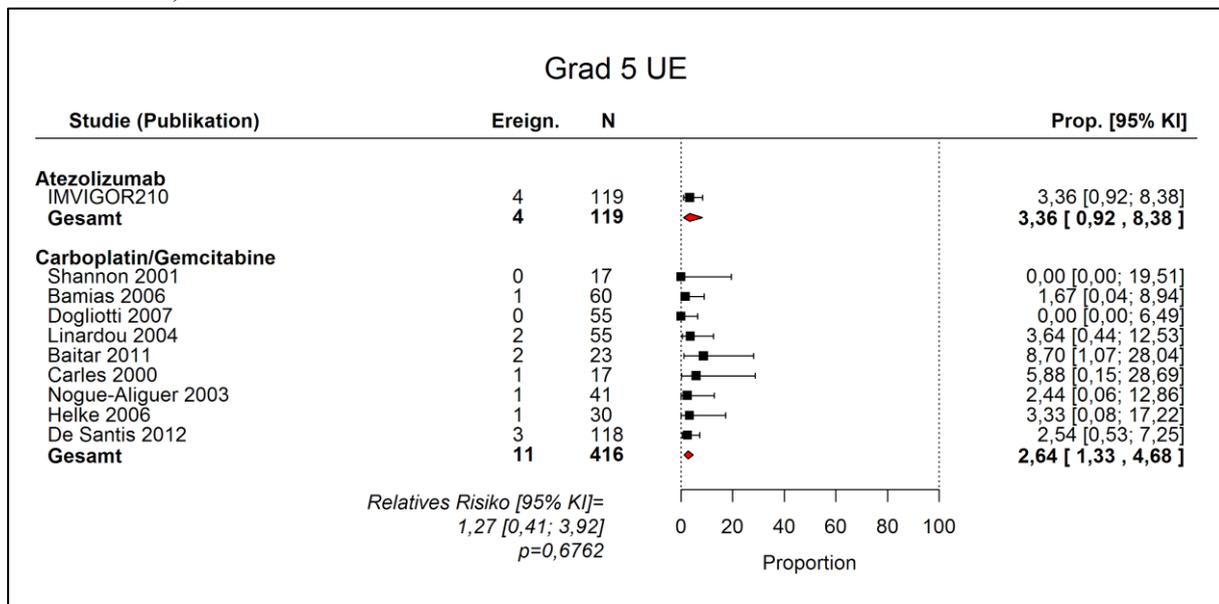


Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Grad 5 UE“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Historischer Vergleich für Alopecie (Grad 1-2) auf PT-Ebene

Alopecie, Grad 1-2

Für das UE Alopecie sieht die CTCAE-Graduierung nur die Grade 1 und 2 vor. Die Carbo/Gem-Ereignisraten waren in allen Einzelstudien größer als die Ereignisraten von Atezolizumab in IMvigor210. In der zusammenfassenden Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (RR 0,04; 95%-KI: [0,00; 0,60]) (Abbildung 17). Dieses Ergebnis ist konsistent mit dem Ergebnis aus dem Studienpool für die Sensitivitätsanalyse (RR 0,03; 95%-KI: [0,00; 0,41]; p=0,0098) (Abbildung 18). Der Effekt ist in beiden Analysen so groß, dass er als dramatischer Effekt zugunsten von Atezolizumab einzustufen ist.

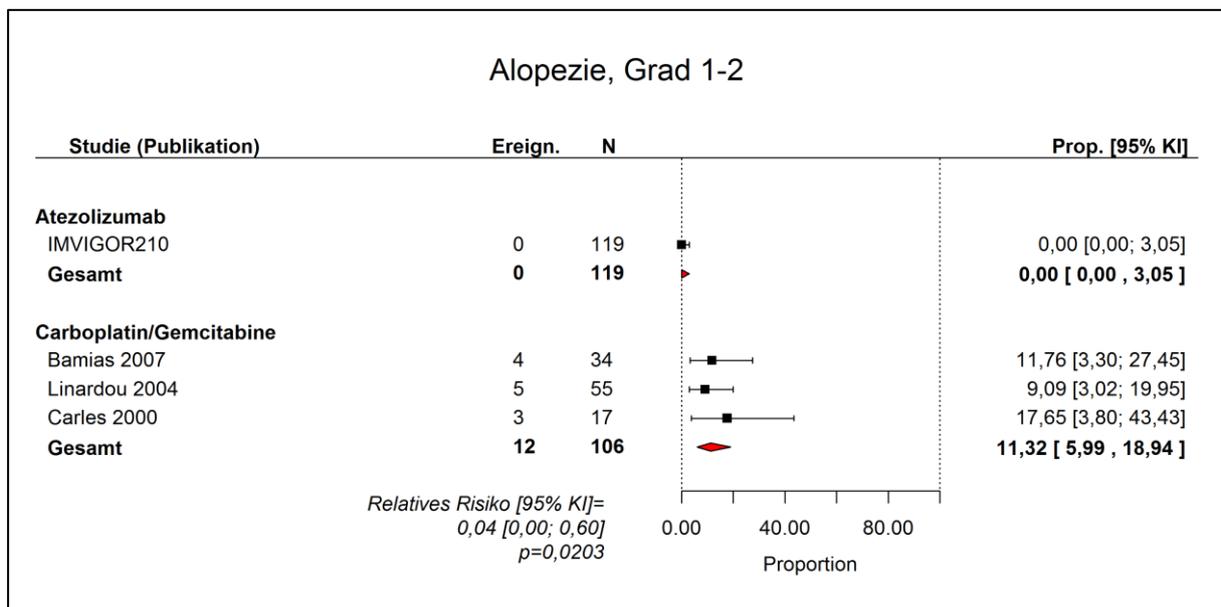


Abbildung 17: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Alopecie, Grad 1-2“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

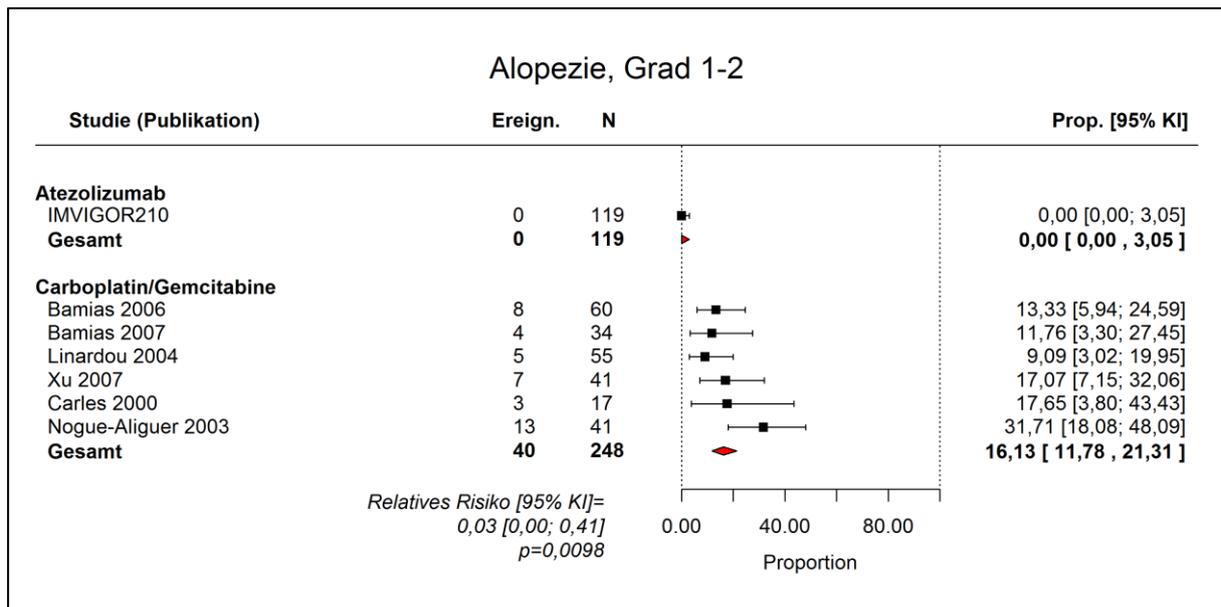


Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Alopezie, Grad 1-2“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Nicht-adjustierte historische Vergleiche für UE vom Grad 3-4 auf PT/LLT-Ebene

ALT erhöht, Grad 3-4

Für das UE „ALT erhöht“ (LLT) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 19). Die Sensitivitätsanalyse zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 20).

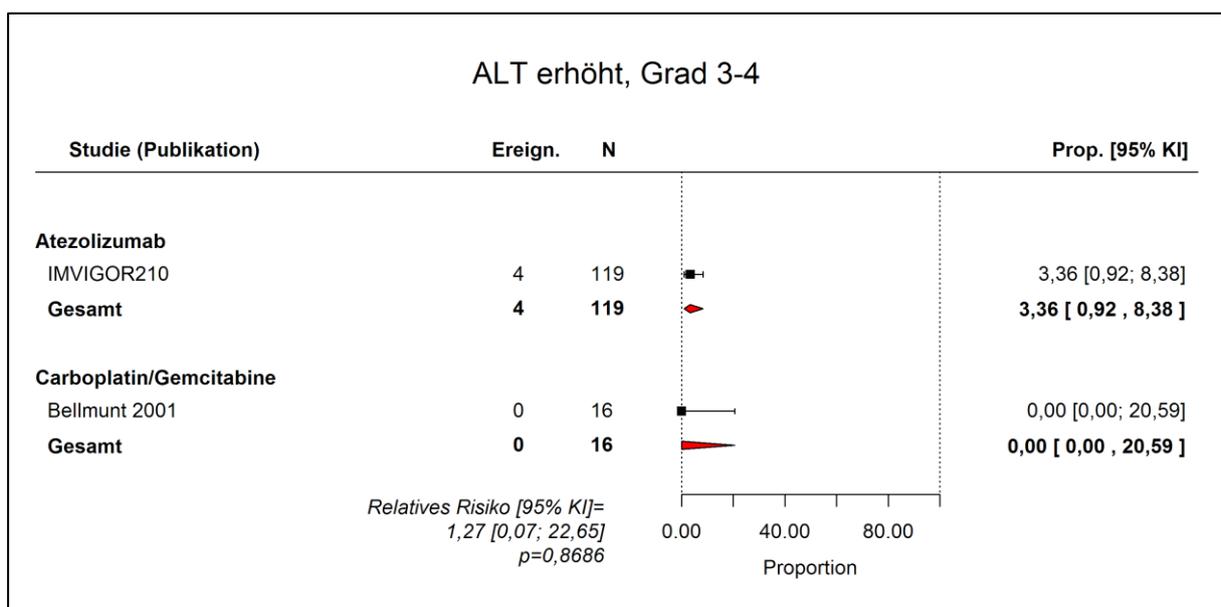


Abbildung 19: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „ALT erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

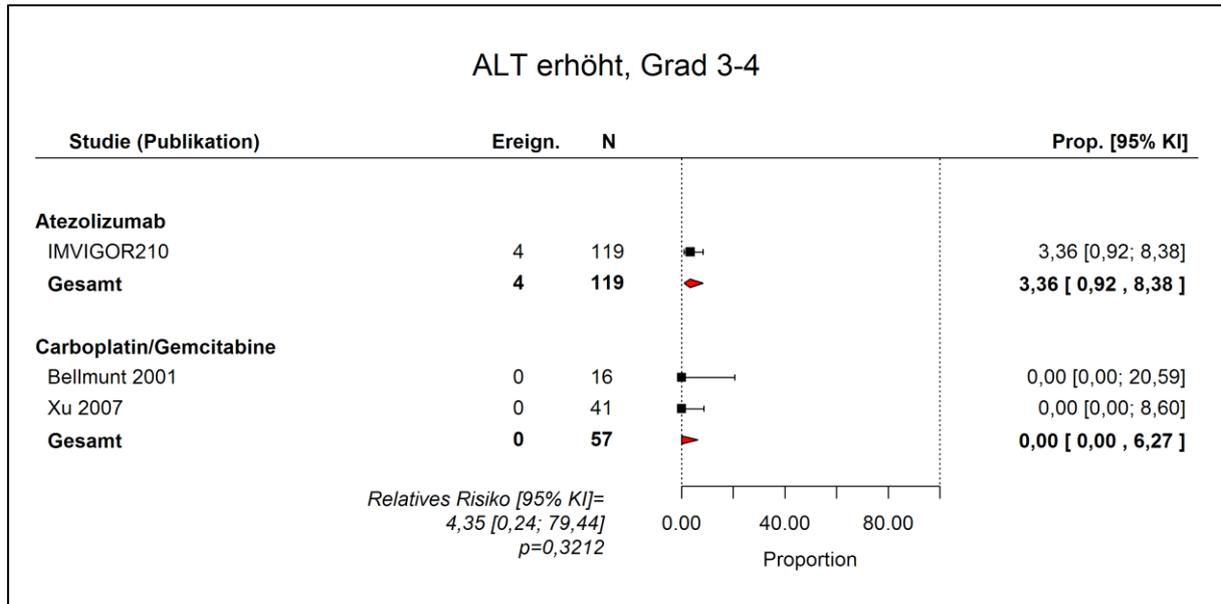


Abbildung 20: Sensitivitätsanalyse, für Endpunkt Verträglichkeit: „ALT erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Anämie, Grad 3-4

Für das UE Anämie zeigte sich in der Hauptanalyse im historischen Vergleich ein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (RR 0,28; 95%-KI: [0,12; 0,67]) (Abbildung 21). Dieser bestätigte sich auch im erweiterten Studienpool der Sensitivitätsanalyse (RR 0,19; 95%-KI: [0,09; 0,43]) (Abbildung 22). Die Effekte waren in beiden Analysen deutlich gleichgerichtet [29]. Der Gesamteffektschätzer in der Sensitivitätsanalyse erreicht das Ausmaß eines dramatischen Effekts.

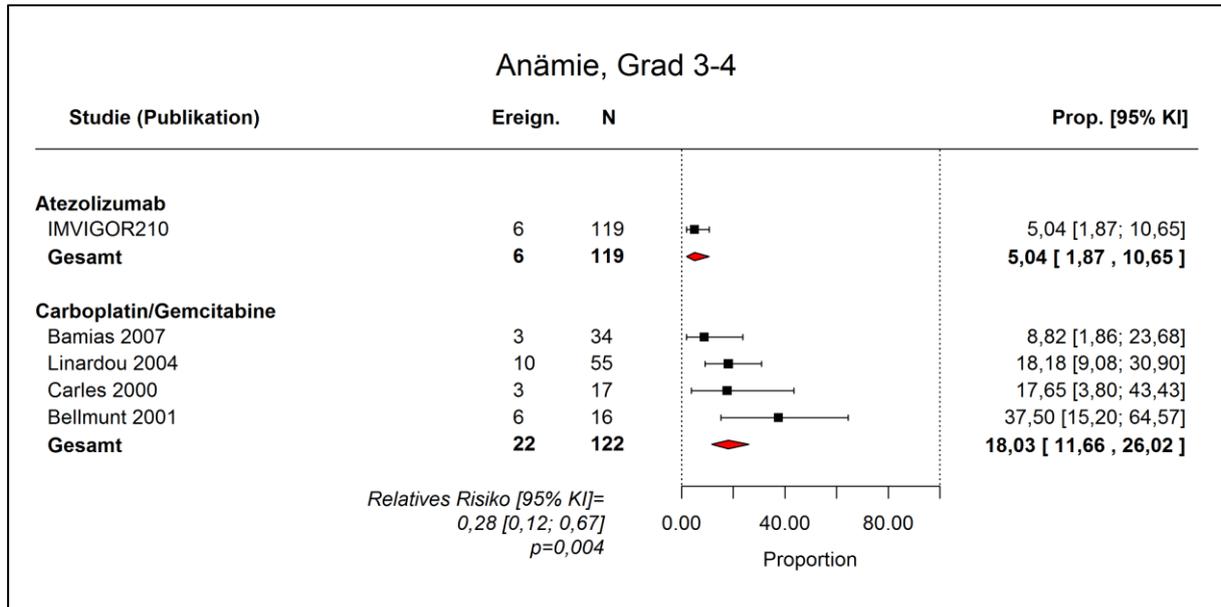


Abbildung 21: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Anämie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

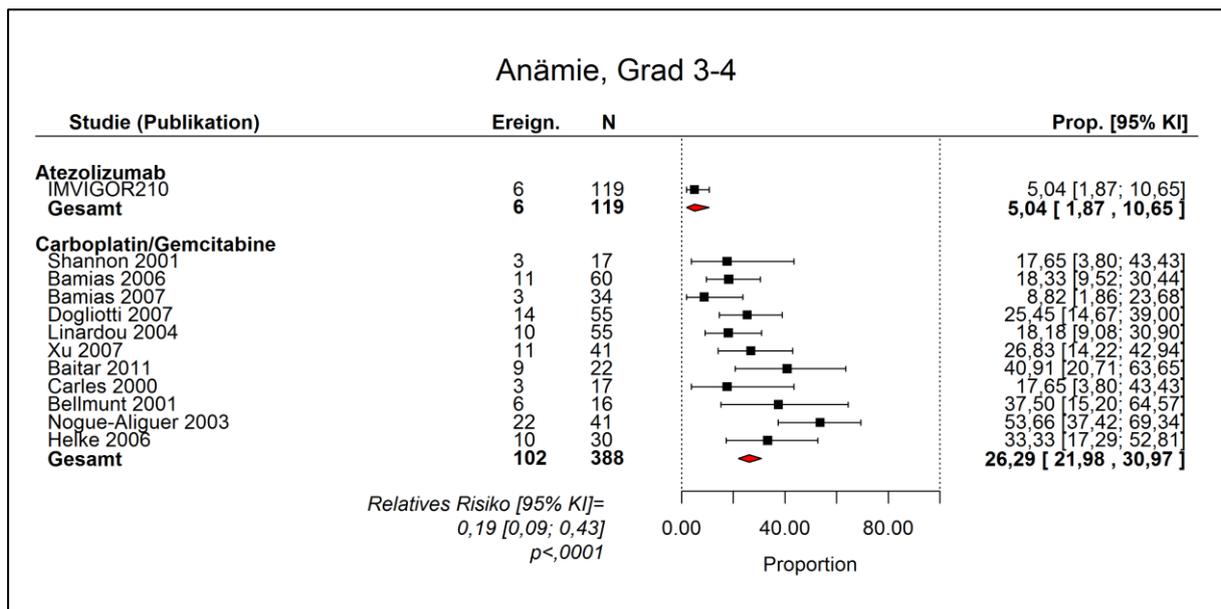


Abbildung 22: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Anämie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Asthenie, Grad 3-4

Für das UE Asthenie zeigte sich in der Hauptanalyse des nicht-adjustierten Vergleichs kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 23). Die Sensitivitätsanalyse zeigt einen signifikanten Effekt zugunsten von Atezolizumab (Abbildung 24), der nach IQWiG Methodenpapier als dramatisch einzustufen ist.

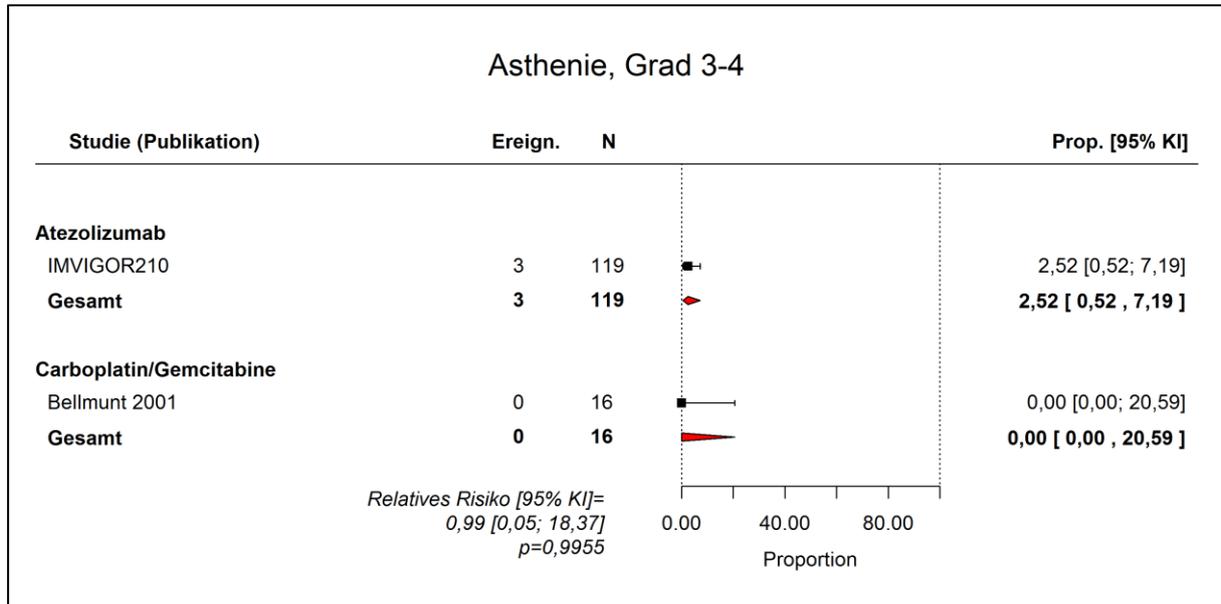


Abbildung 23: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Asthenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

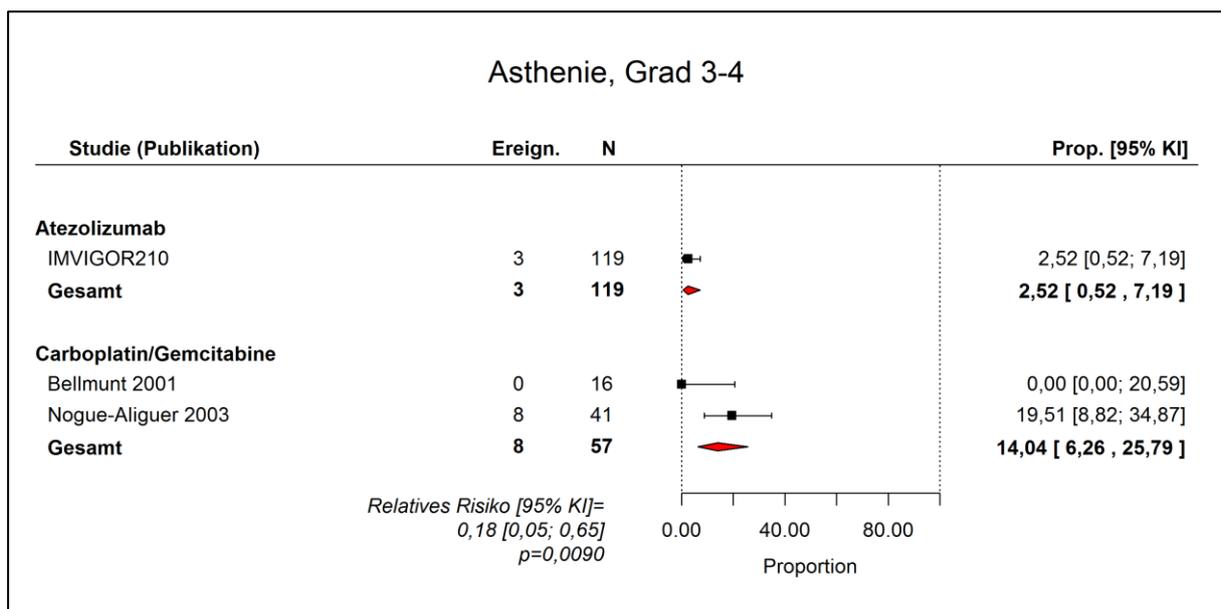


Abbildung 24: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Asthenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Diarrhoe, Grad 3-4

Für das UE Diarrhoe zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT, weder in der Hauptanalyse (Abbildung 25), noch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 26).

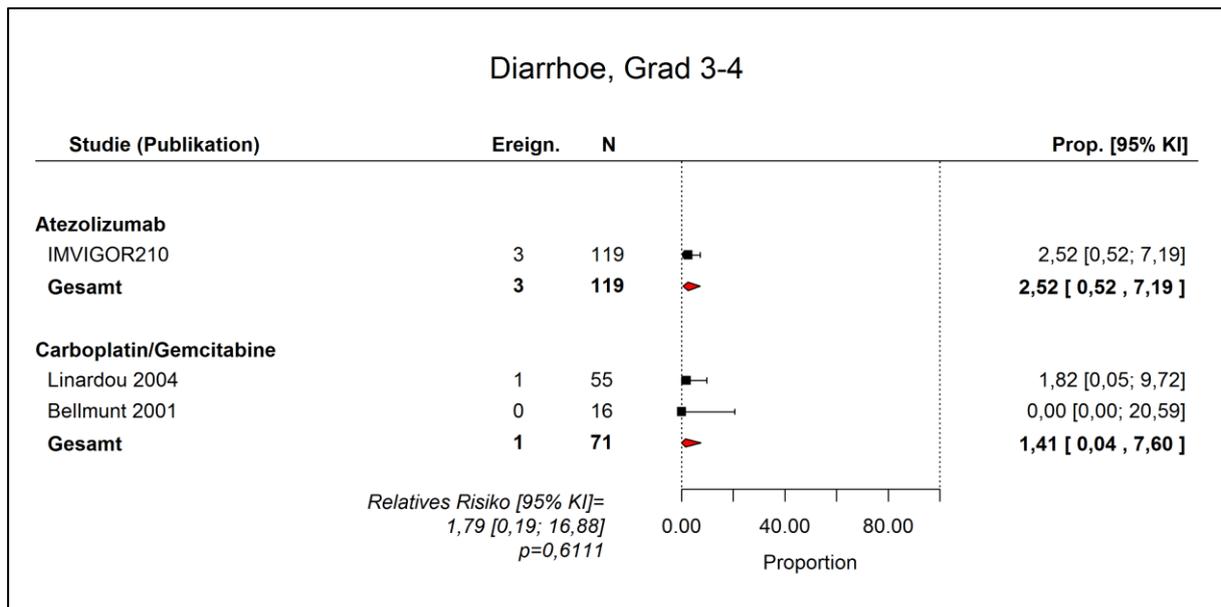


Abbildung 25: Historische Vergleiche für Endpunkt Verträglichkeit: „Diarrhoe, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

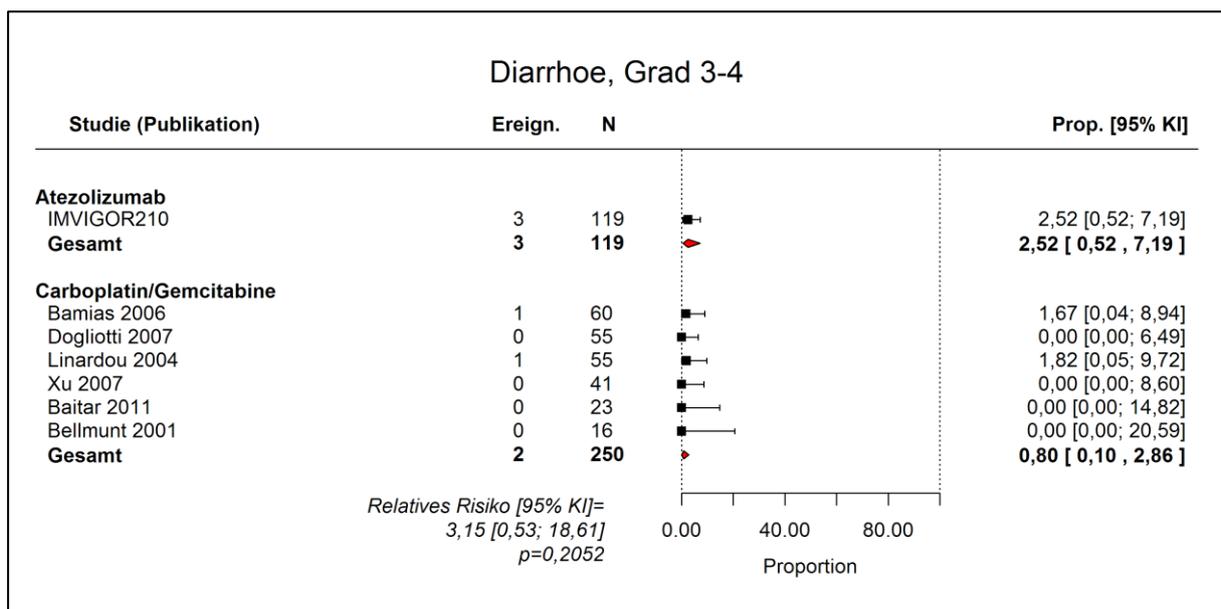


Abbildung 26: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Diarrhoe, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Erbrechen, Grad 3-4

Für das UE Erbrechen zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 27). Diese wurde auch in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (Abbildung 28).

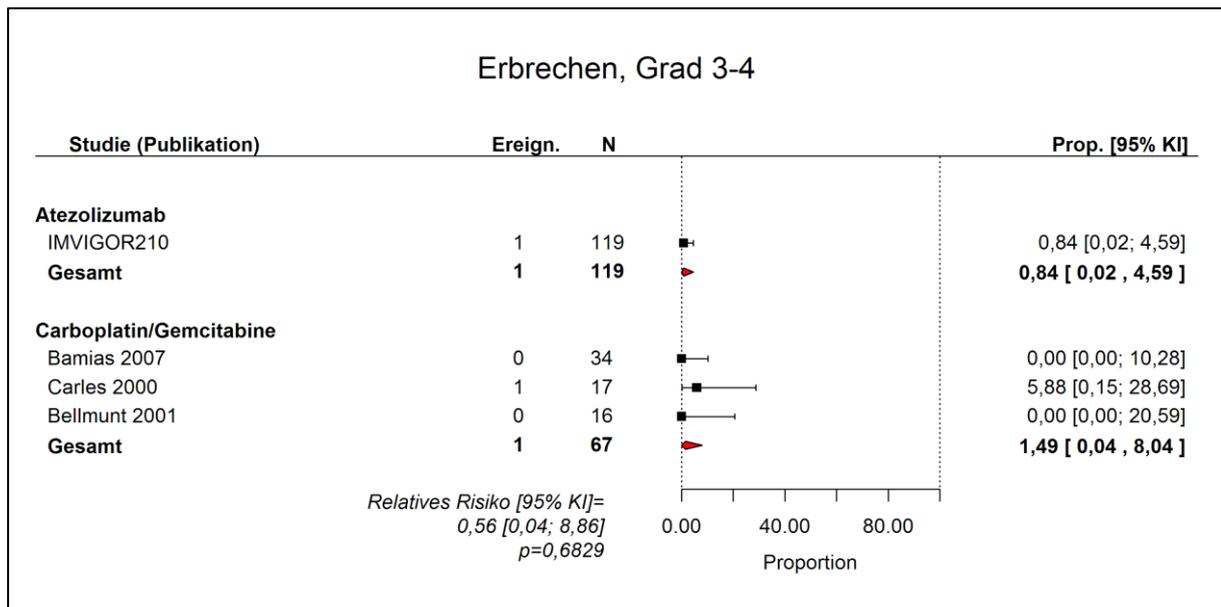


Abbildung 27: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Erbrechen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

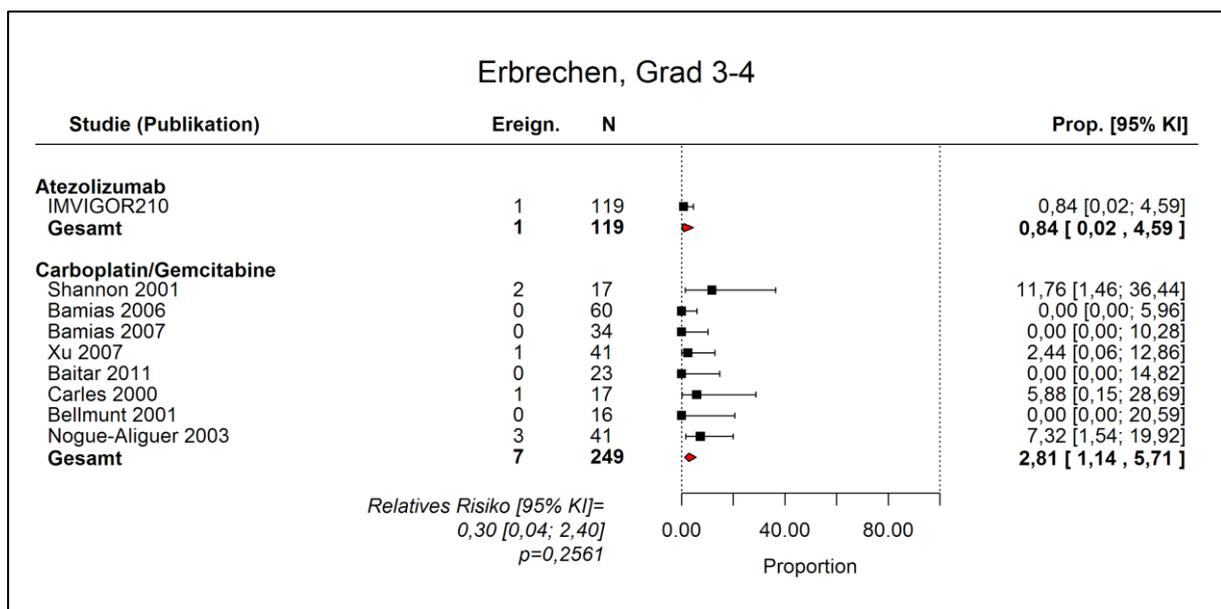


Abbildung 28: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Erbrechen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Fatigue (Ermüdung), Grad 3-4

Für das UE Ermüdung zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT. Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse.

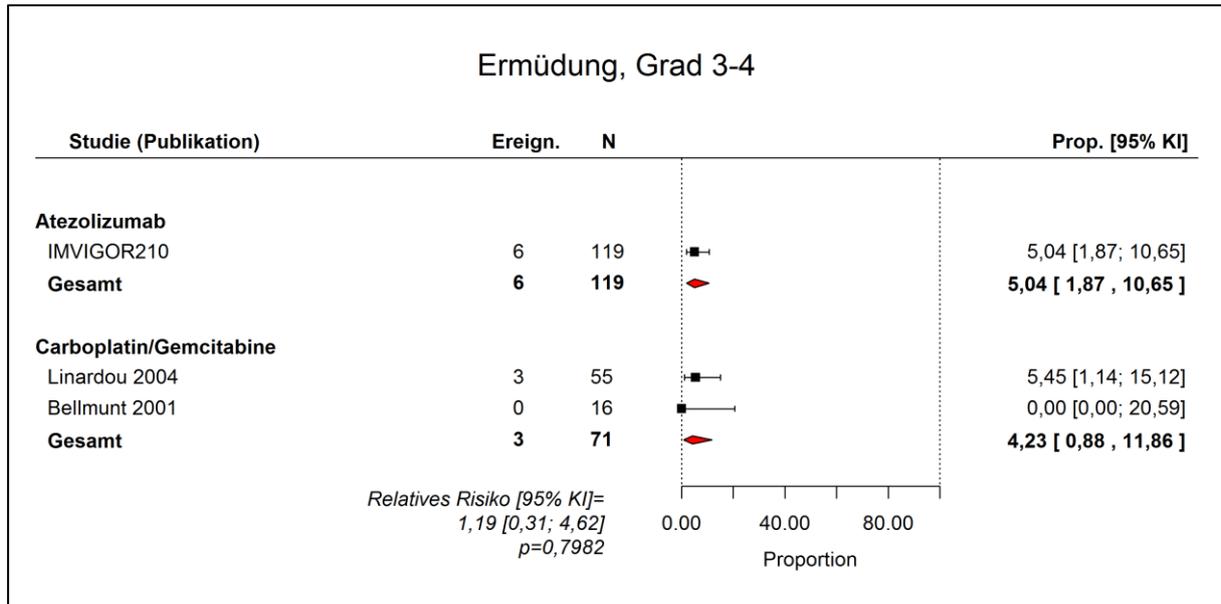


Abbildung 29: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ermüdung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

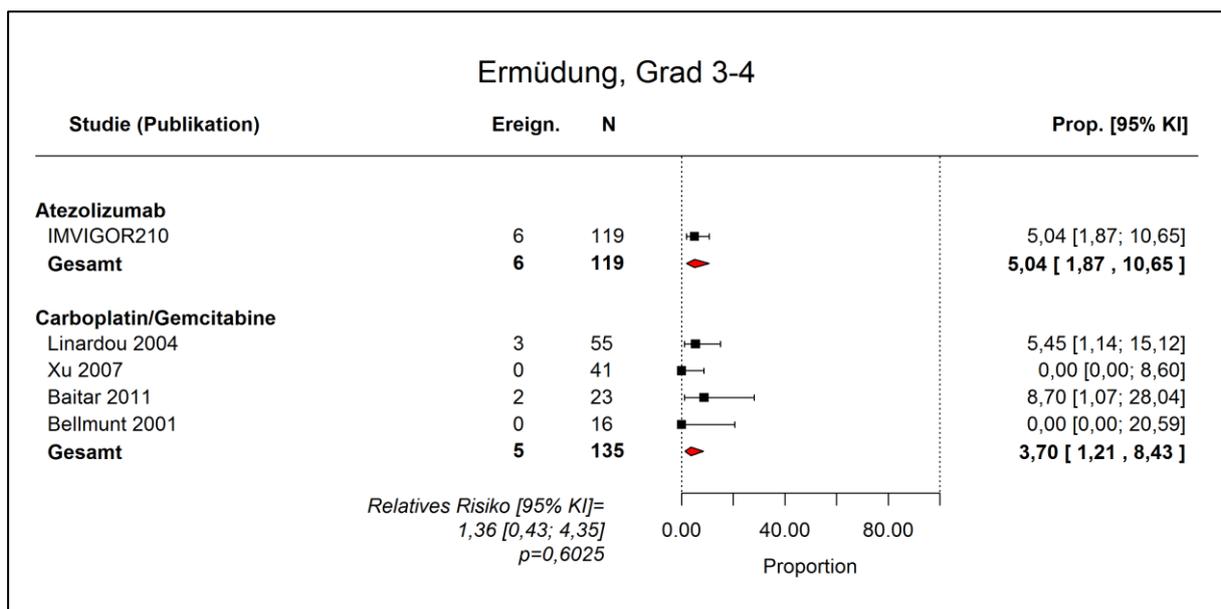


Abbildung 30: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ermüdung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Febrile Neutropenie, Grad 3-4

Für das UE febrile Neutropenie zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 31). Dieses bestätigte sich in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 32).

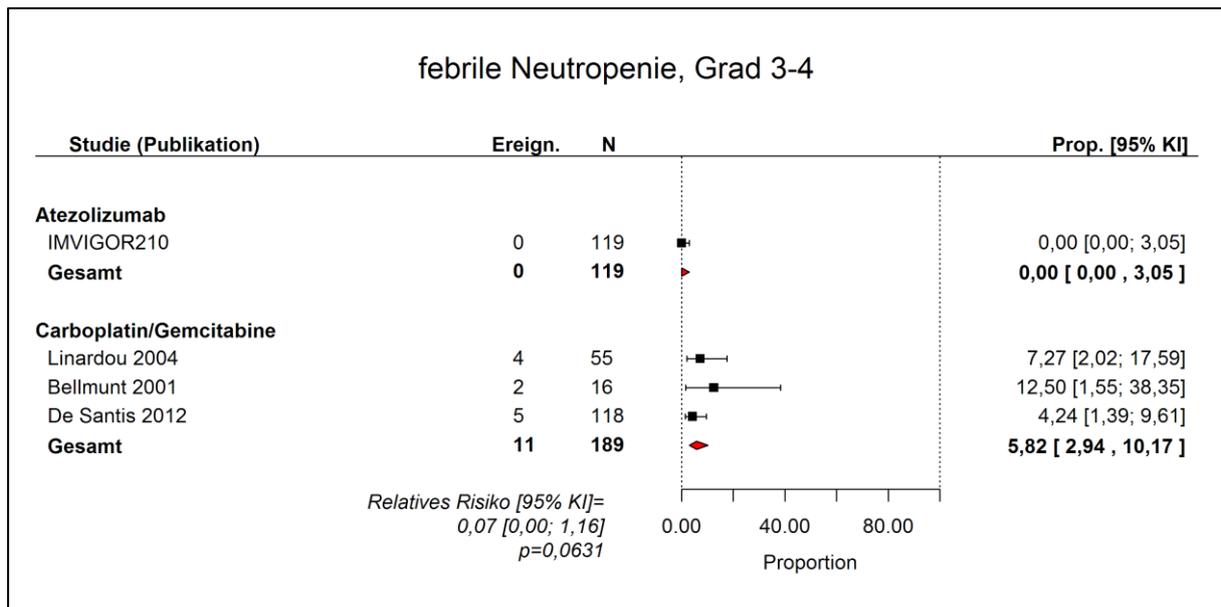


Abbildung 31: Hauptanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit: „Febrile Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

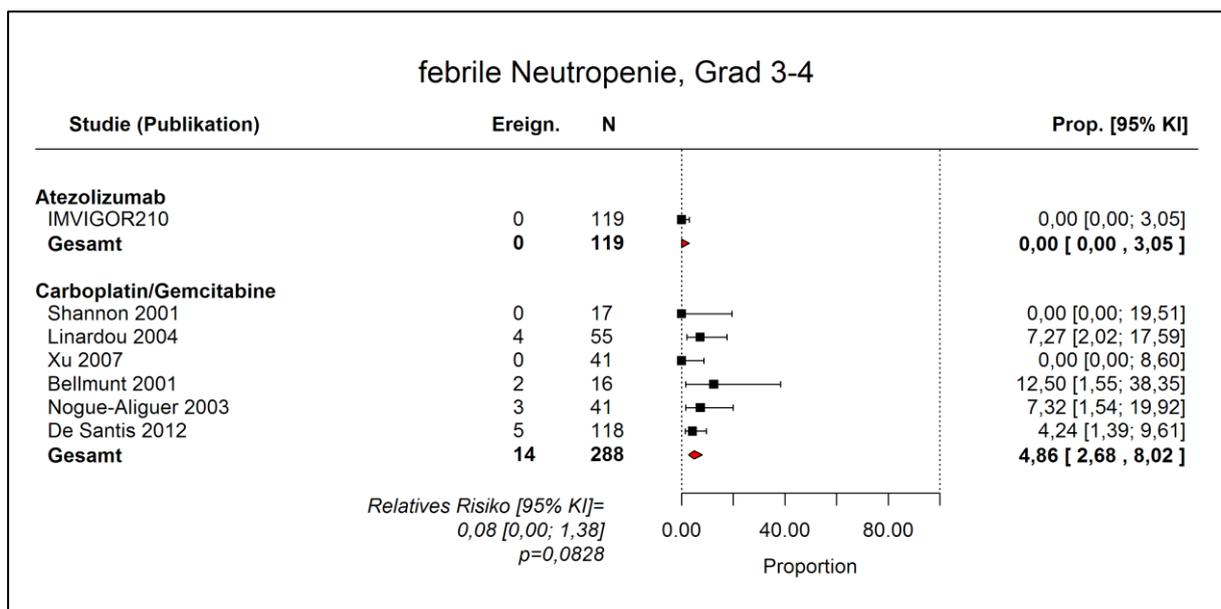


Abbildung 32: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Febrile Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Fieber, Grad 3-4

Für das UE Fieber zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 33). Dies bestätigte sich in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 34).

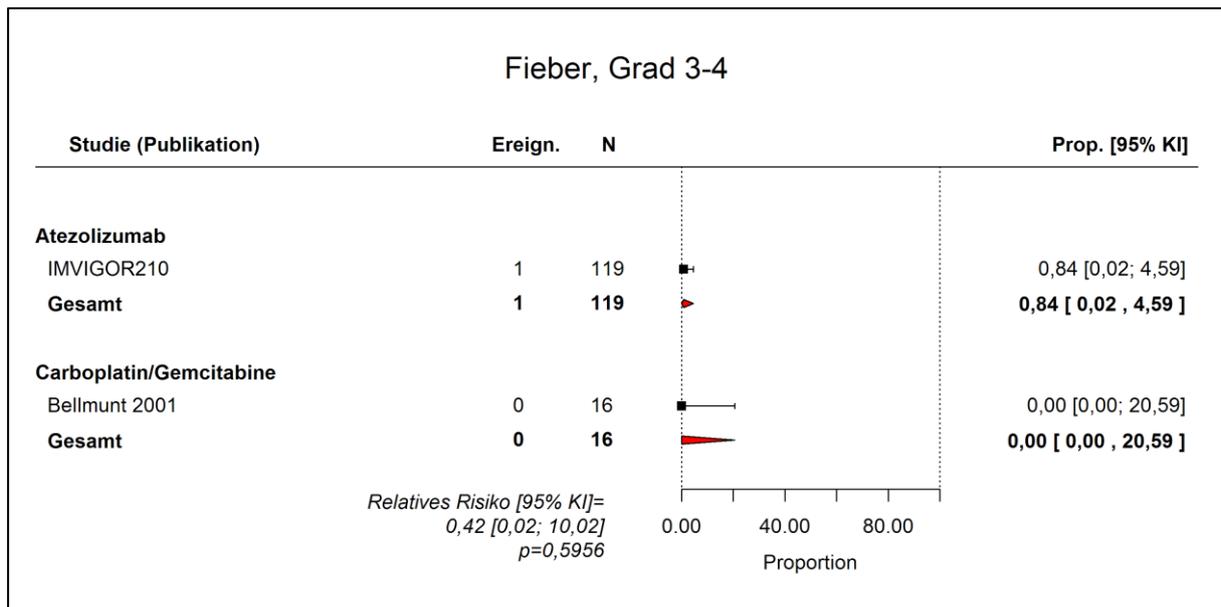


Abbildung 33: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Fieber, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

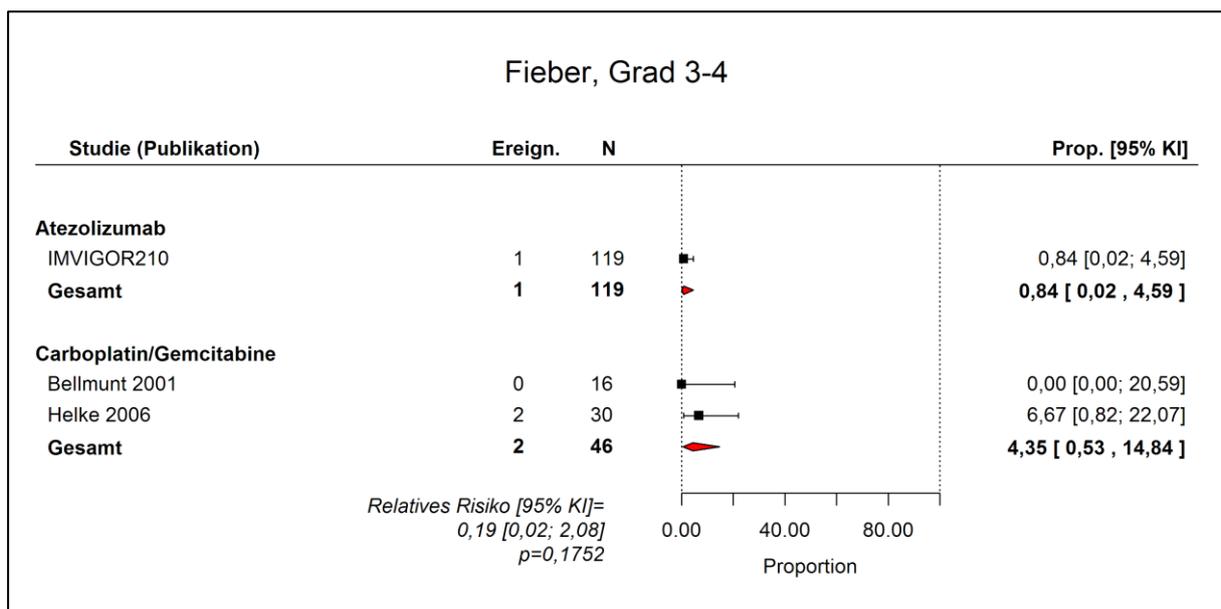


Abbildung 34: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Fieber, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Granulozytopenie, Grad 3-4

Für das UE Granulozytopenie zeigte sich in der Hauptanalyse des nicht-adjustierten Vergleichs ein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (RR=0,02; 95% KI: [0,00; 0,30]; p=0,0053) (Abbildung 35). Der Effektschätzer für den

Therapieunterschied nimmt das Ausmaß eines dramatischen Effekts an und ist daher nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar.

Eine Sensitivitätsanalyse wurde nicht durchgeführt, da nur Daten aus der Publikation Carles 2000 [5] vorlagen.

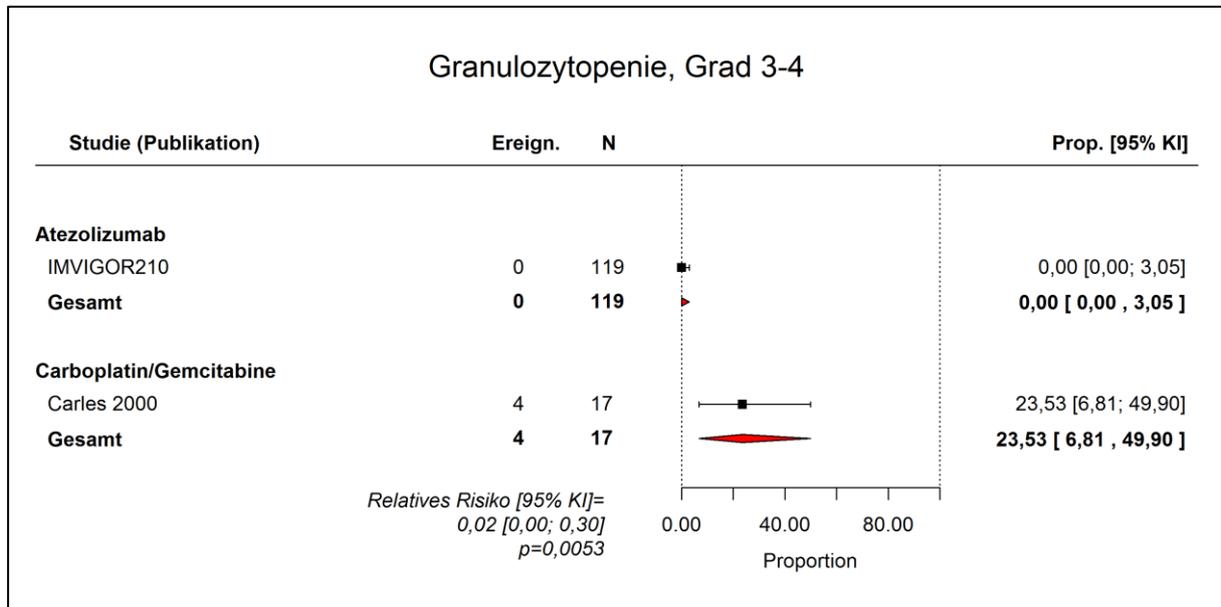


Abbildung 35: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Granulozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Hämaturie, Grad 3-4

Für das UE Hämaturie zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 36). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 37).

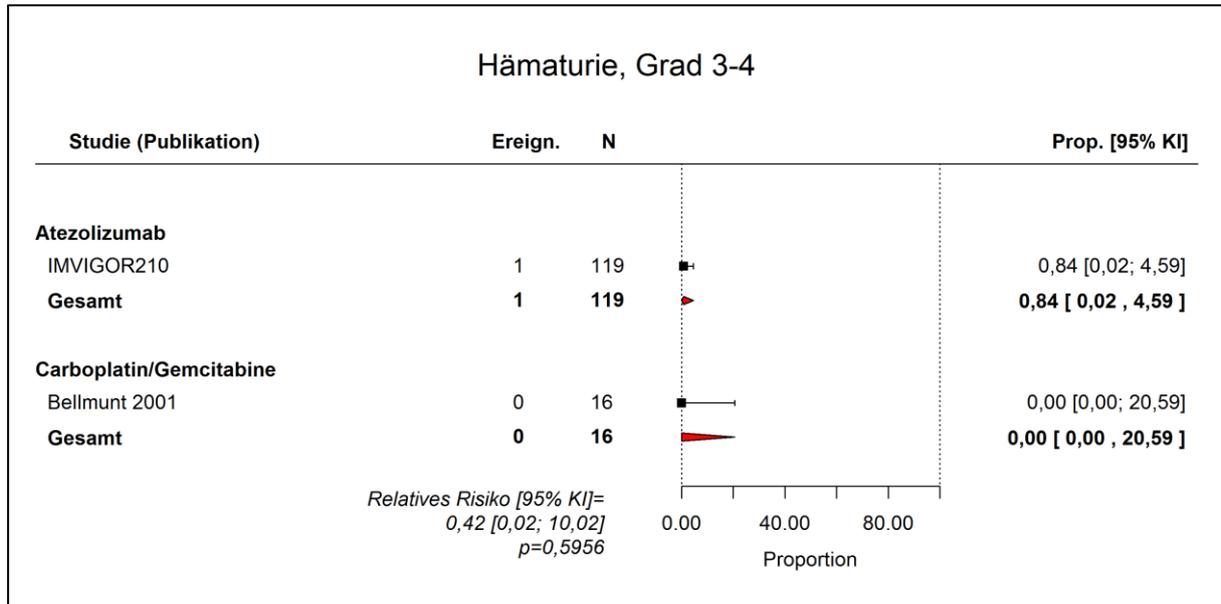


Abbildung 36: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hämaturie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

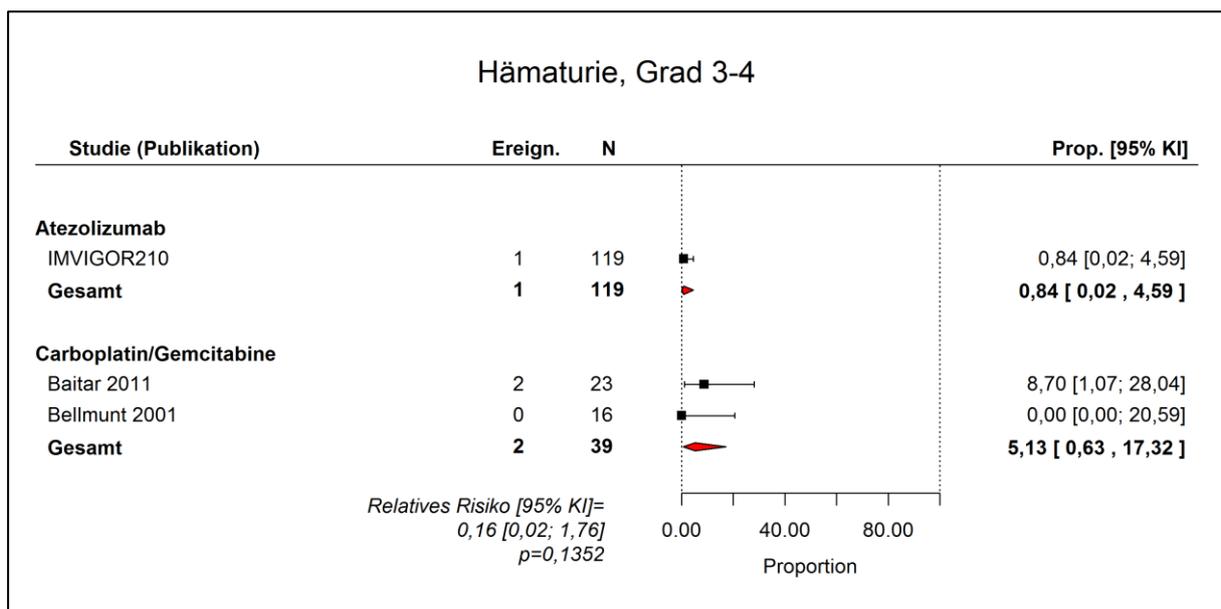


Abbildung 37: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hämaturie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Hypertonus, Grad 3-4

Für das UE Hypertonus zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 38). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 39).

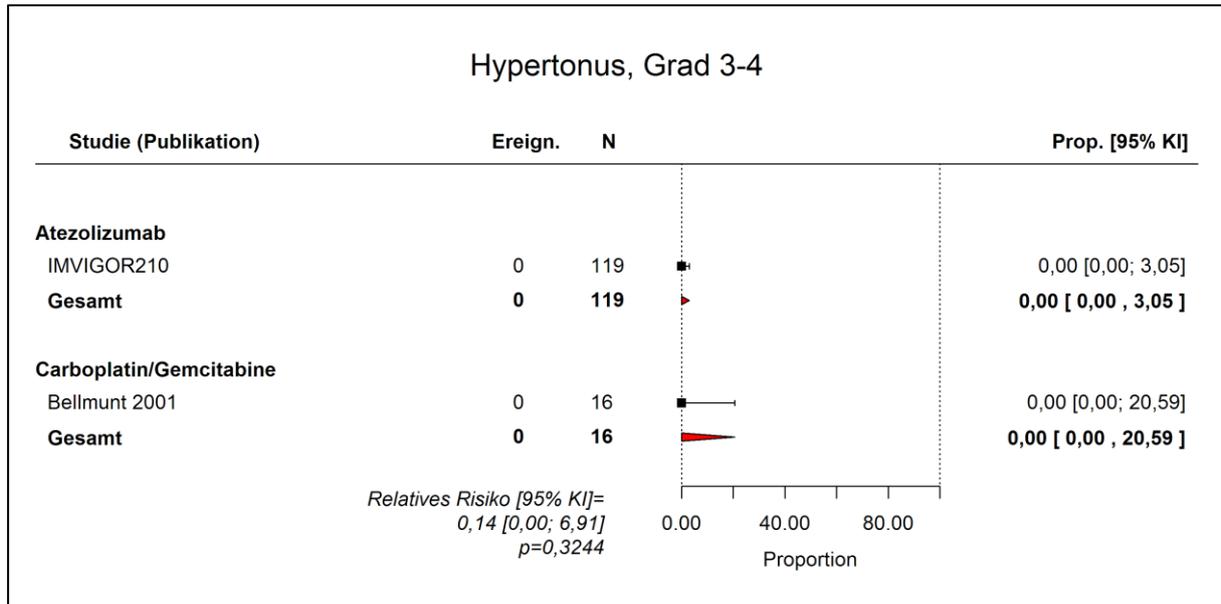


Abbildung 38: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hypertonus, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

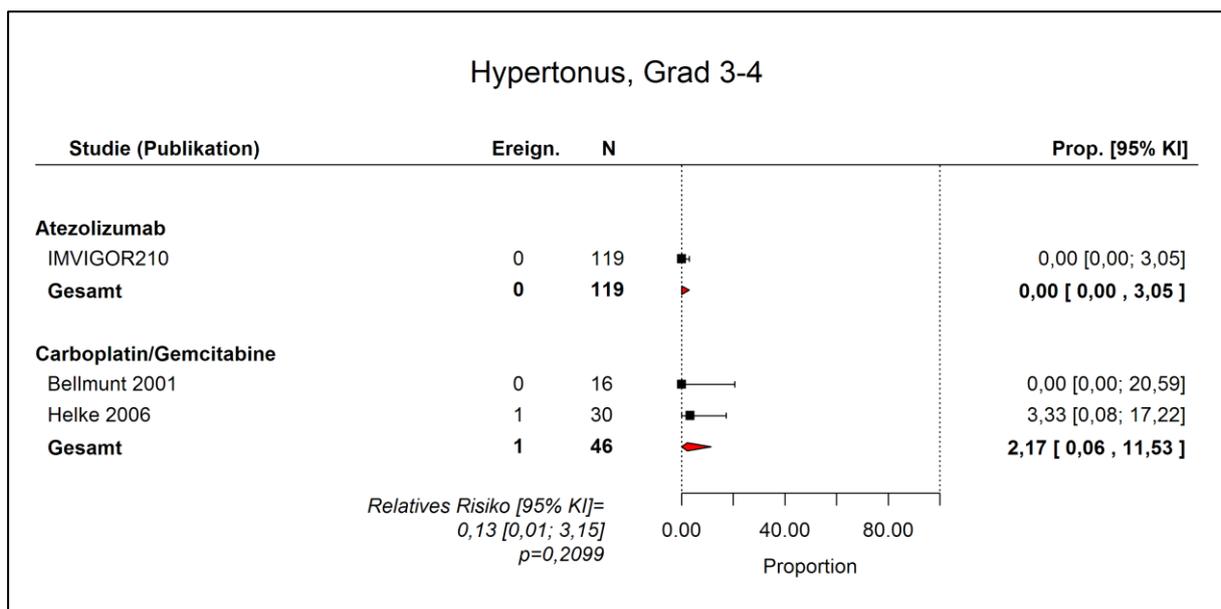


Abbildung 39: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Hypertonus, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Infektionen, Grad 3-4

Für die SOC Infektionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 40). Dieses bestätigt sich in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 41).

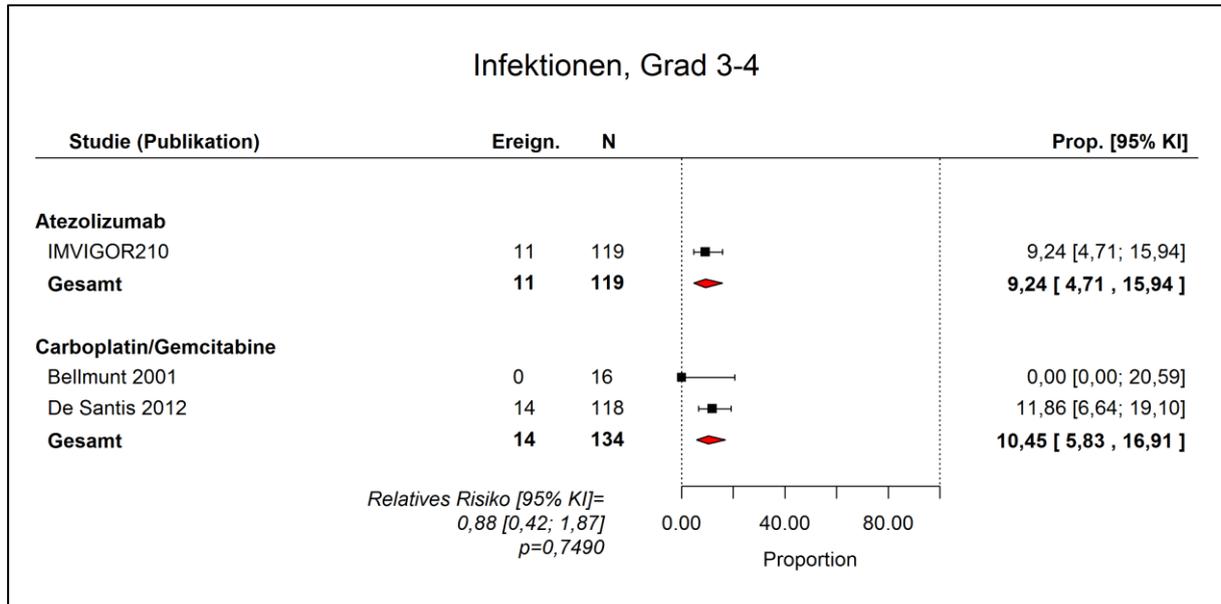


Abbildung 40: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Infektionen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

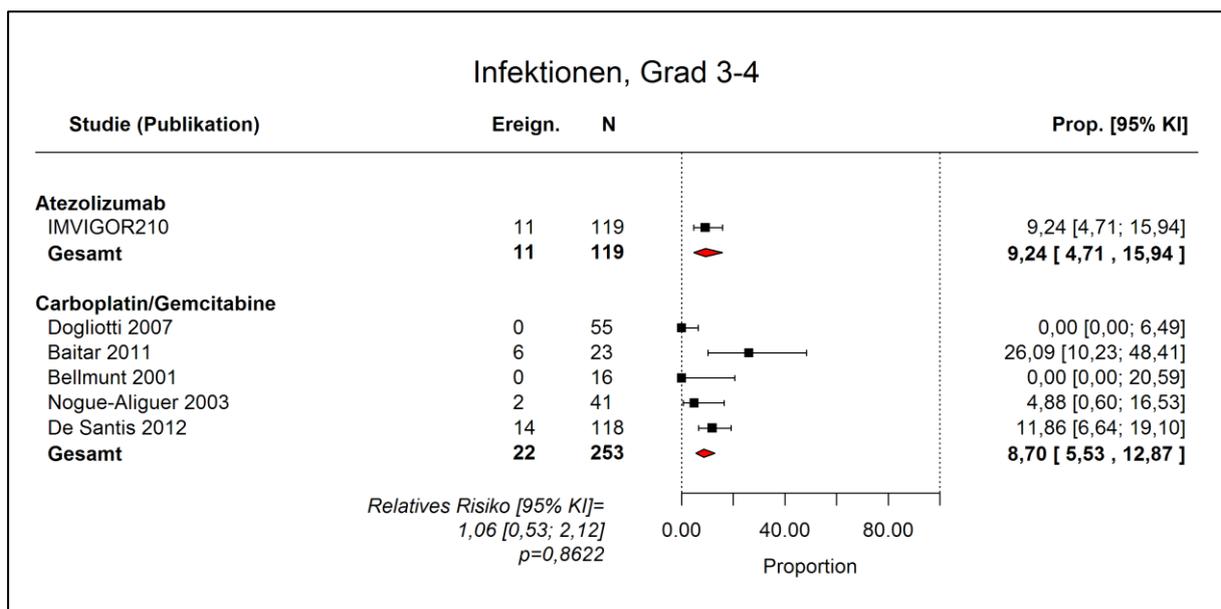


Abbildung 41: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Infektionen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Kreatinin erhöht, Grad 3-4

Für das UE Kreatinin erhöht zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 42). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 43).

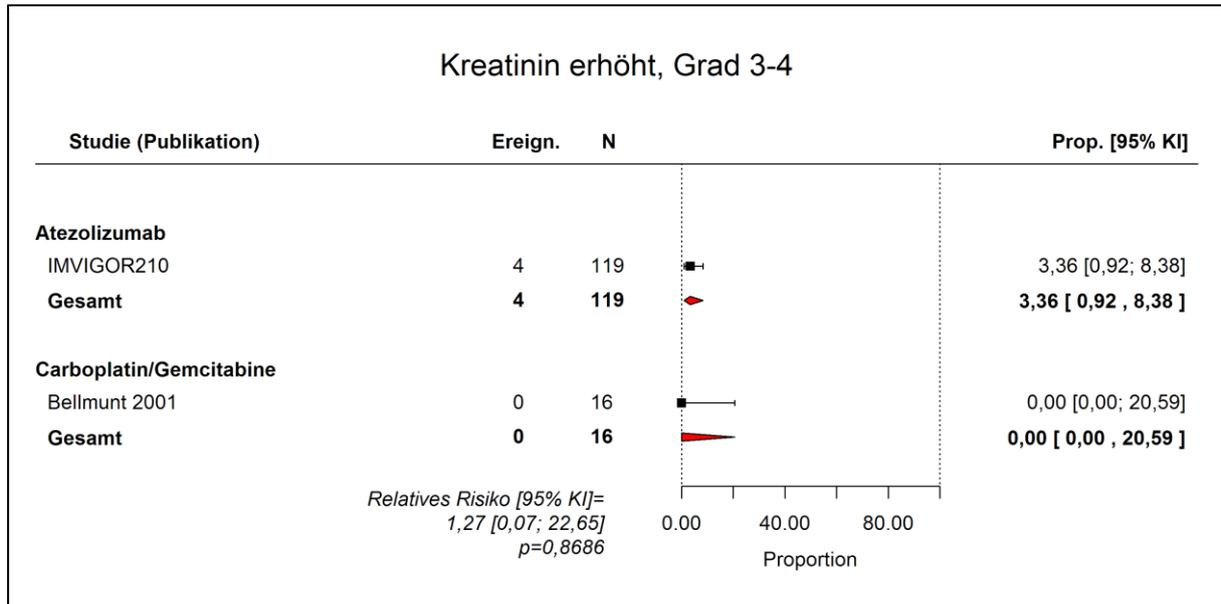


Abbildung 42: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Kreatinin erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

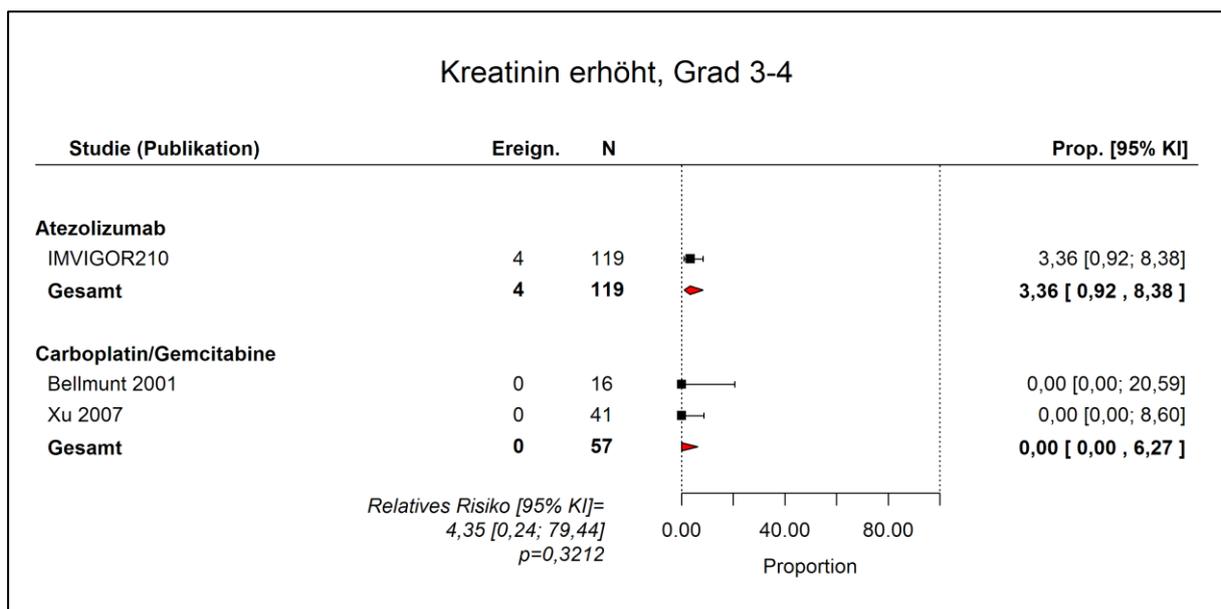


Abbildung 43: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Kreatinin erhöht, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Lebertoxizität, Grad 3-4

Für das UE Lebertoxizität zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 44). Dieses bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 45).

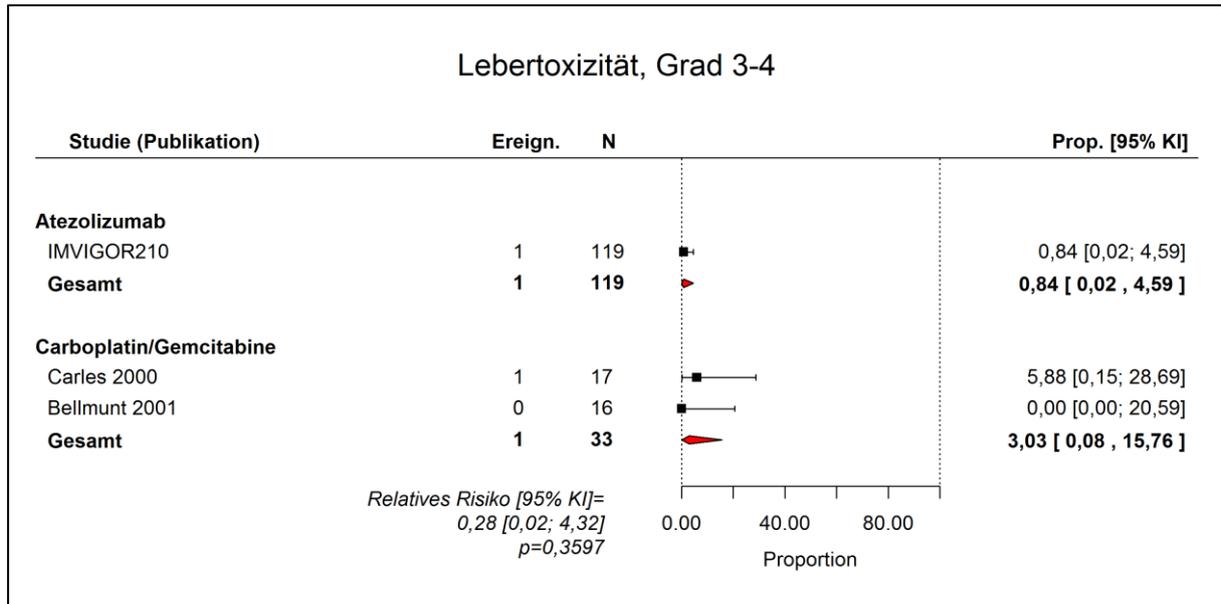


Abbildung 44: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lebertoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

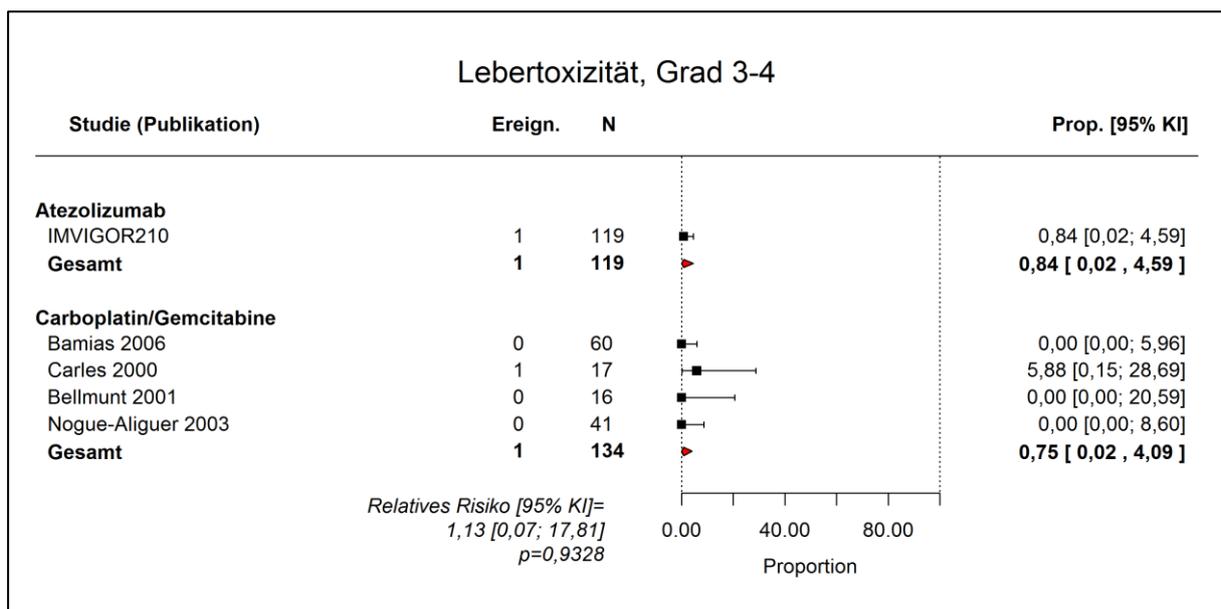


Abbildung 45: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lebertoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Lethargie, Grad 3-4

Für das UE Lethargie zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 46). Dies bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 47).

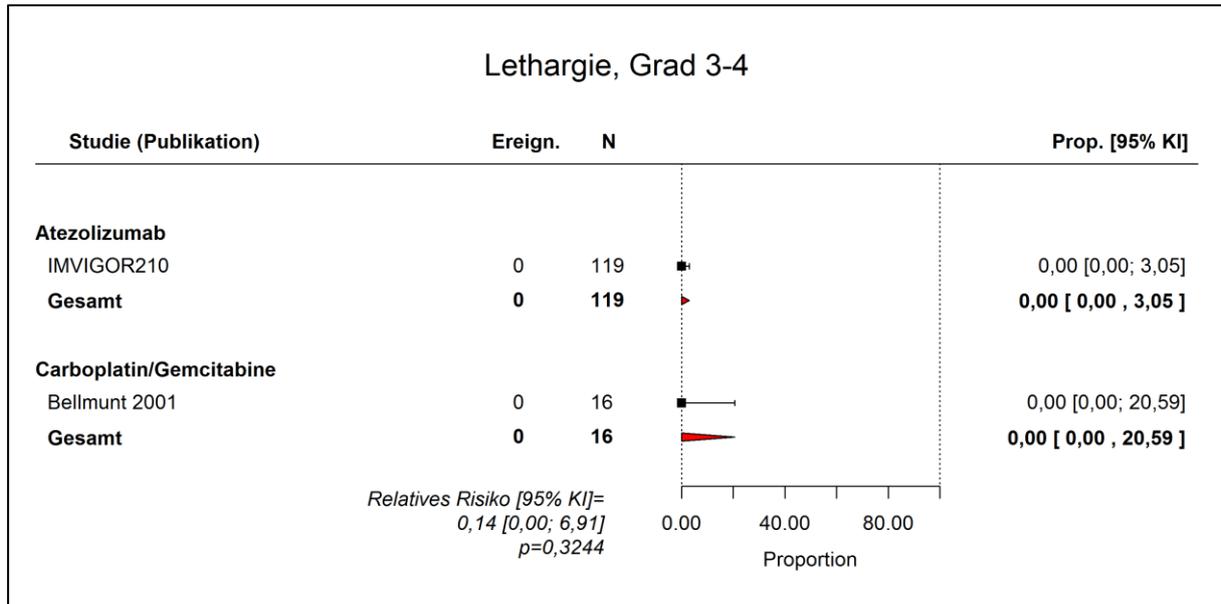


Abbildung 46: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lethargie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

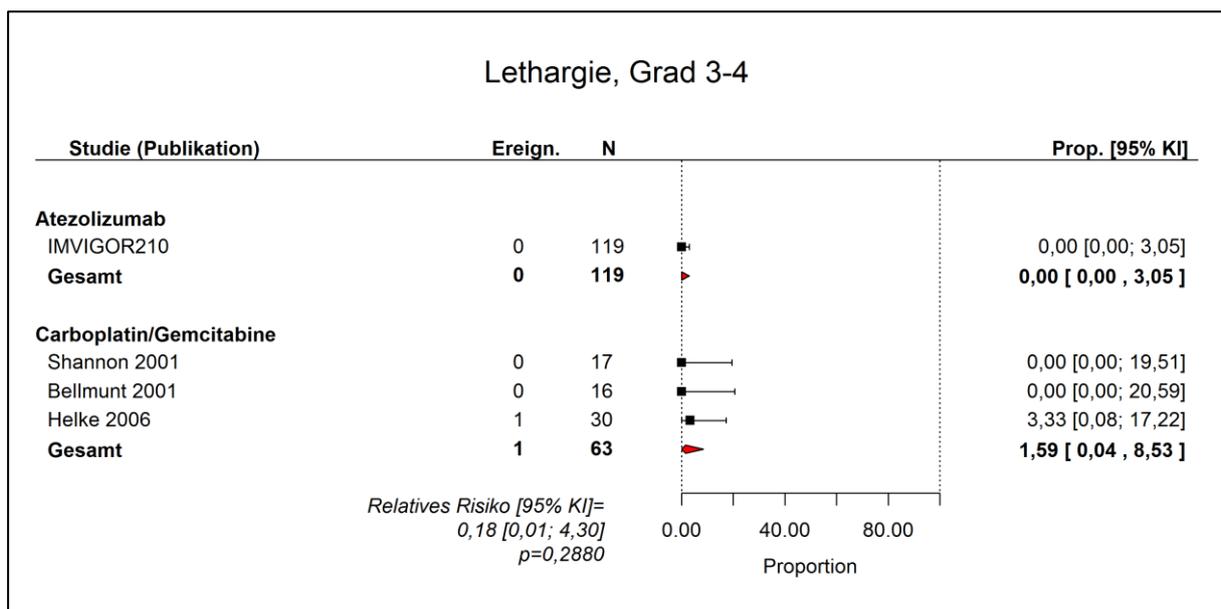


Abbildung 47: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Lethargie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Leukopenie, Grad 3-4

Für das UE Leukopenie zeigte sich in der Hauptanalyse des nicht-adjustierten Vergleichs eine signifikante Überlegenheit für Atezolizumab gegenüber der zVT (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,15]; p=0.0009) (Abbildung 48). Der Effektschätzer für den Therapieunterschied nimmt das

Ausmaß eines dramatischen Effekts an und ist daher nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar.

In der Sensitivitätsanalyse waren alle Effekte aus den historischen Vergleichsstudien deutlich gleichgerichtet. Der dramatische Effekt konnte auch in der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,18]; p=0,0015) (Abbildung 49).

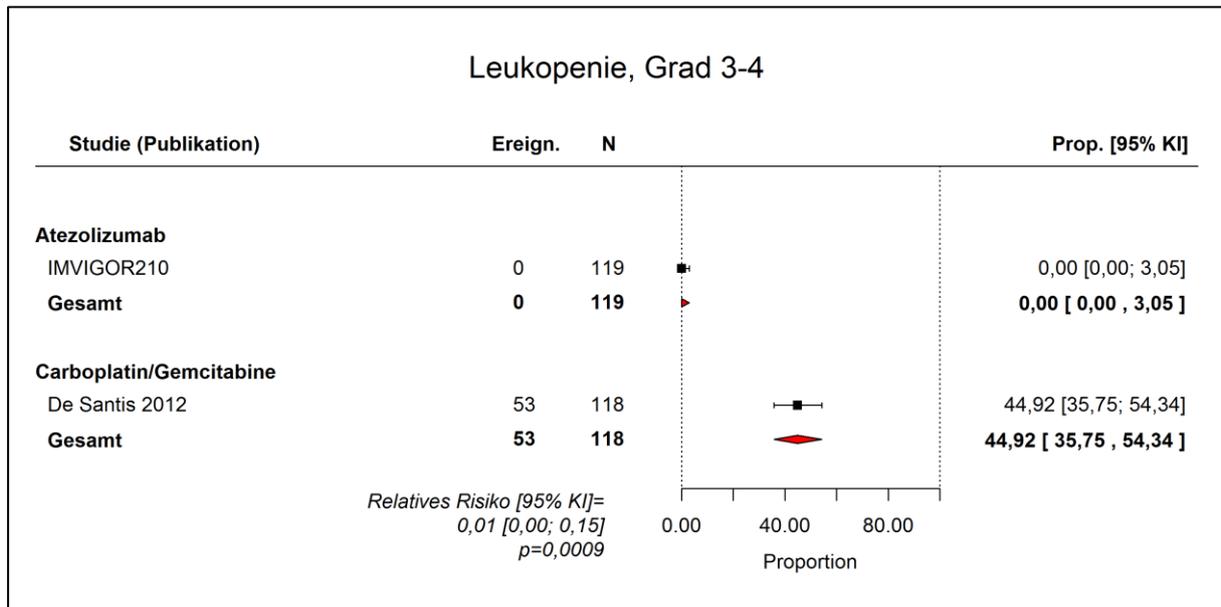


Abbildung 48: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Leukopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

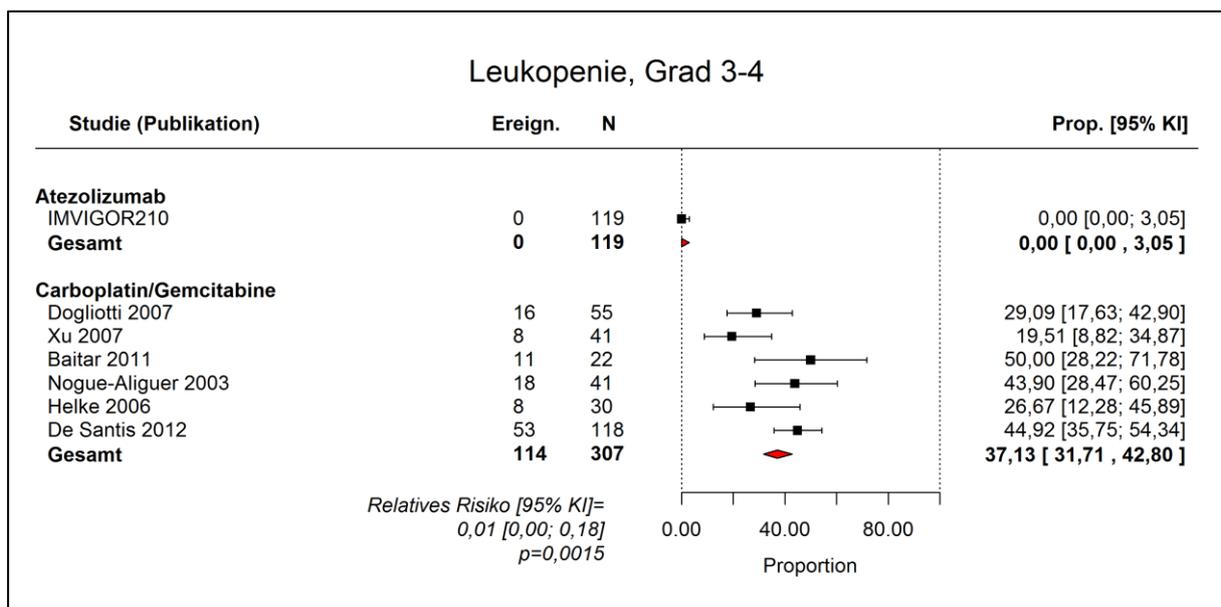


Abbildung 49: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Leukopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Neurotoxizität, Grad 3-4

Für das UE Neurotoxizität zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 50). Dies bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 51).

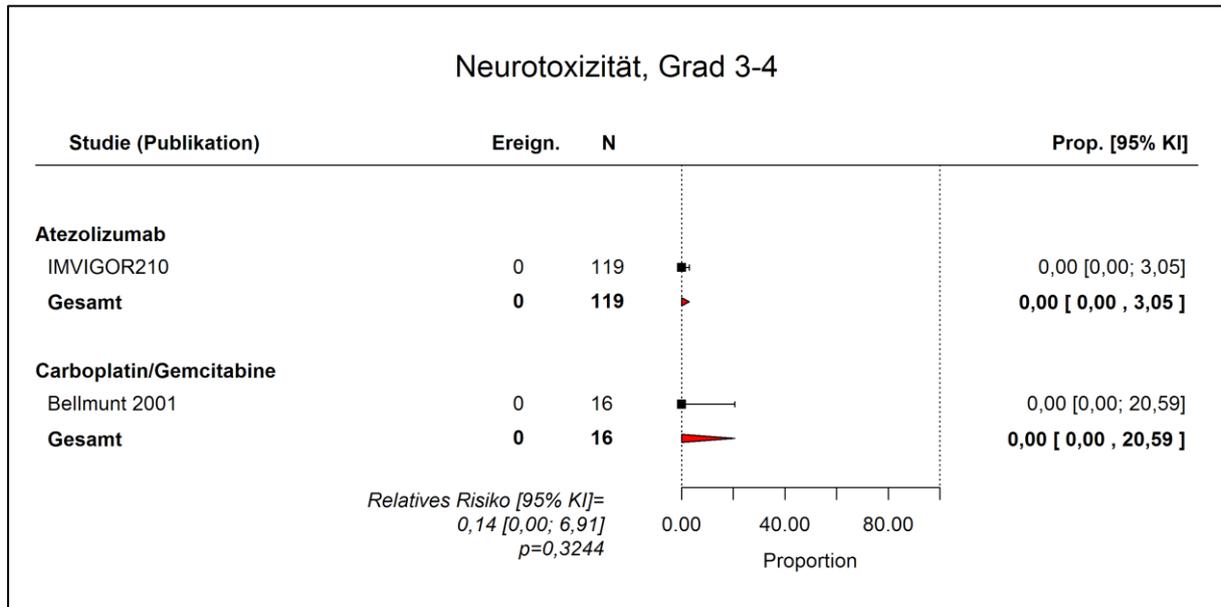


Abbildung 50: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neurotoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

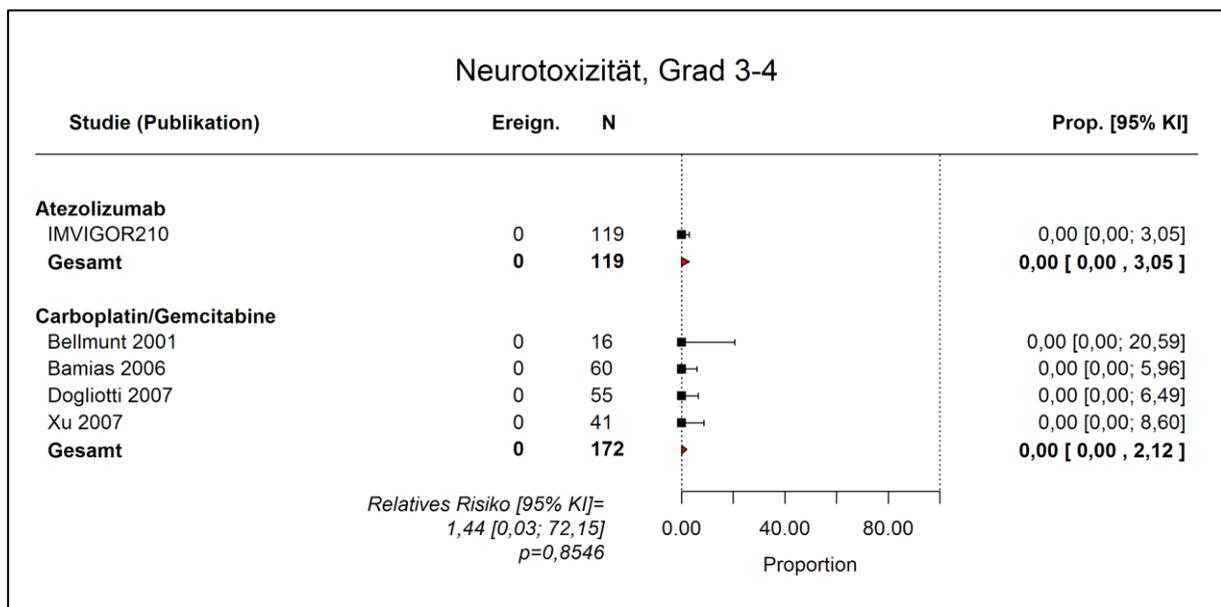


Abbildung 51: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neurotoxizität, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Neutropenie, Grad 3-4

Für das UE Neutropenie zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich in der Hauptanalyse eine signifikante Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,17]; $p=0,0014$) (Abbildung 52). Die Effekte aus den historischen Vergleichsstudien waren gleichgerichtet. Der Effekt für den Therapieunterschied nimmt das Ausmaß eines dramatischen Effekts an und ist daher nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar.

Auch in der Sensitivitätsanalyse waren alle Effekte aus den historischen Vergleichsstudien gleichgerichtet. Der dramatische Effekt konnte auch in der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,15], $p=0,0010$) (Abbildung 53).

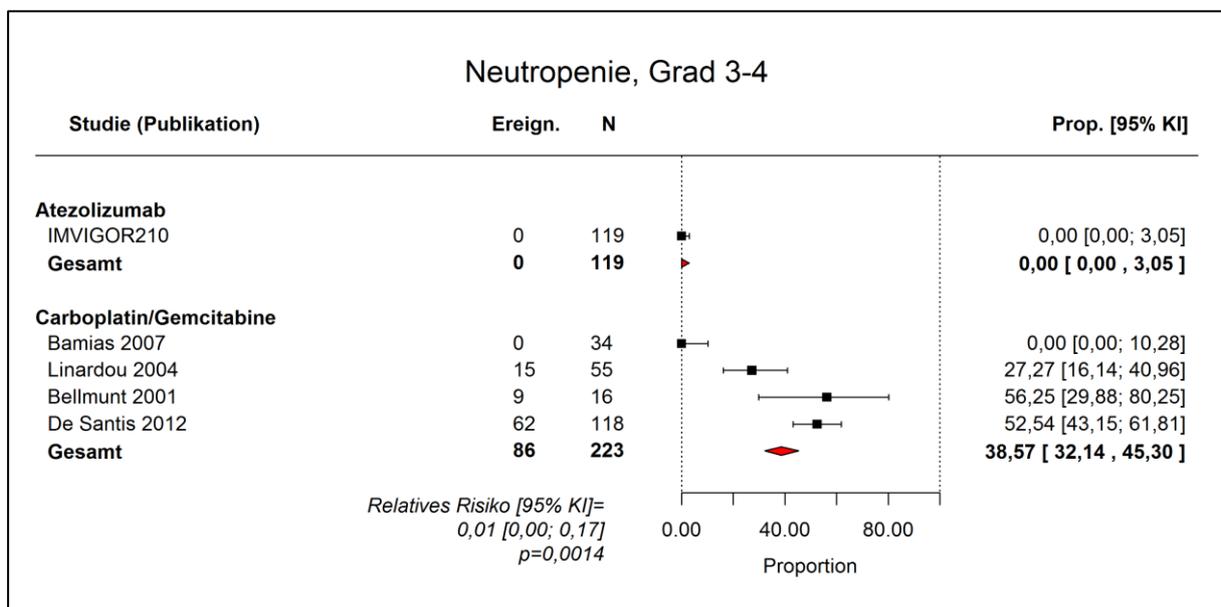


Abbildung 52: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

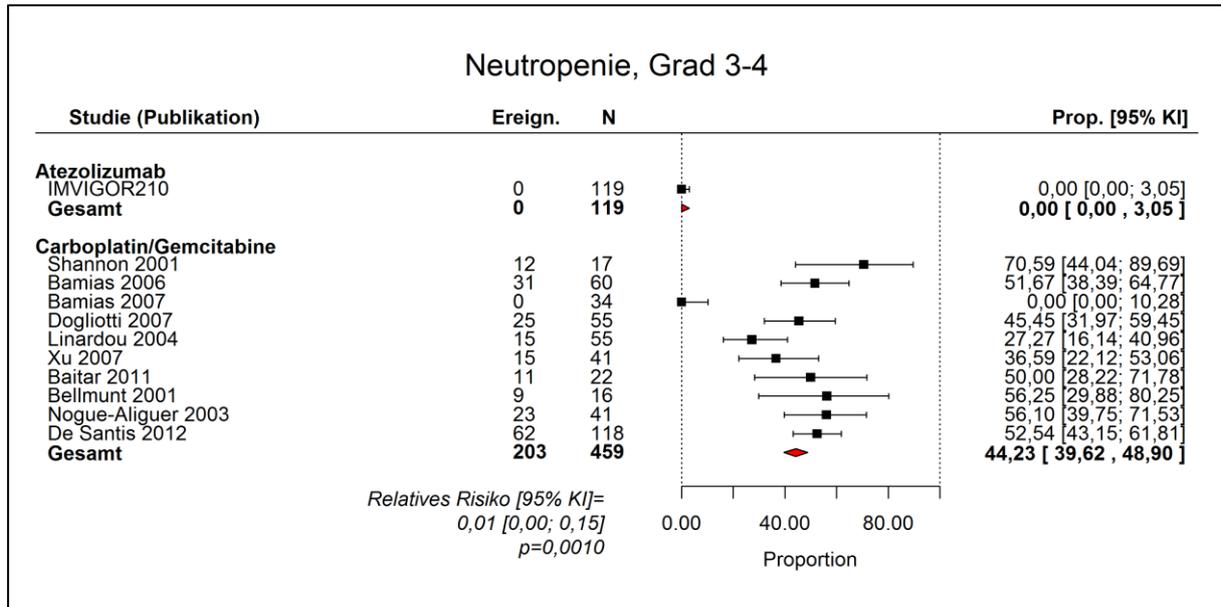


Abbildung 53: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Neutropenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Neutropenische Sepsis, Grad 3-4

Für das UE neutropenische Sepsis zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT Carbo/Gem (Abbildung 54). Eine Sensitivitätsanalyse wurde nicht durchgeführt, da nur Daten aus der Publikation Bamias 2007 [3] vorlagen.

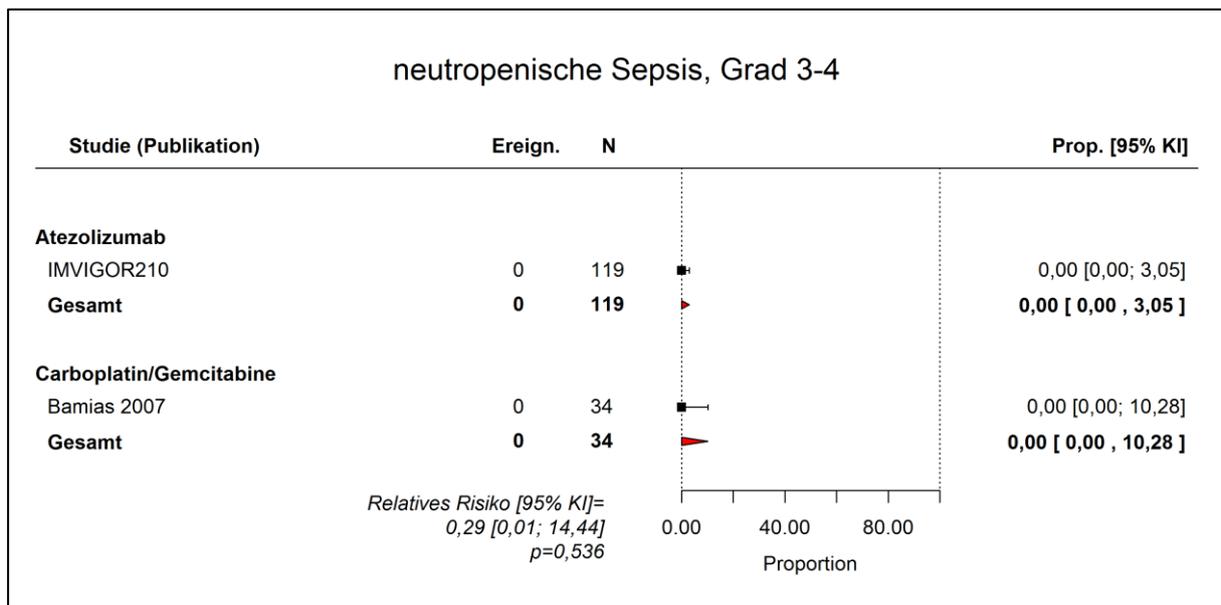


Abbildung 54: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „neutropenische Sepsis, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Nierenversagen, Grad 3-4

Für das UE Nierenversagen zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 55). Dies bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 56).

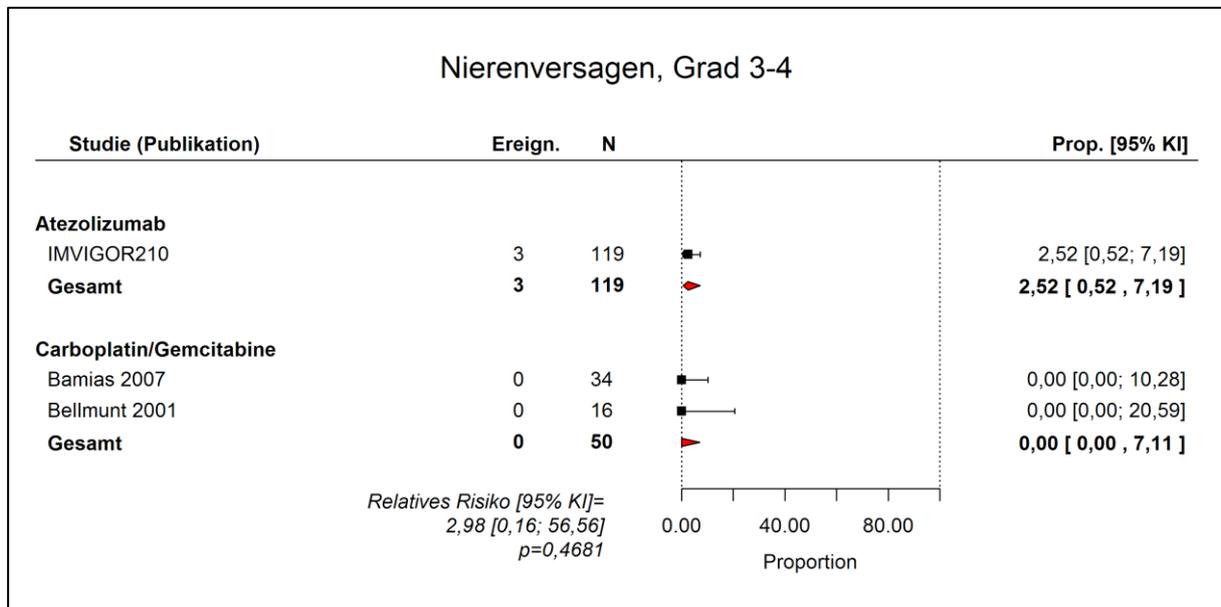


Abbildung 55: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Nierenversagen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

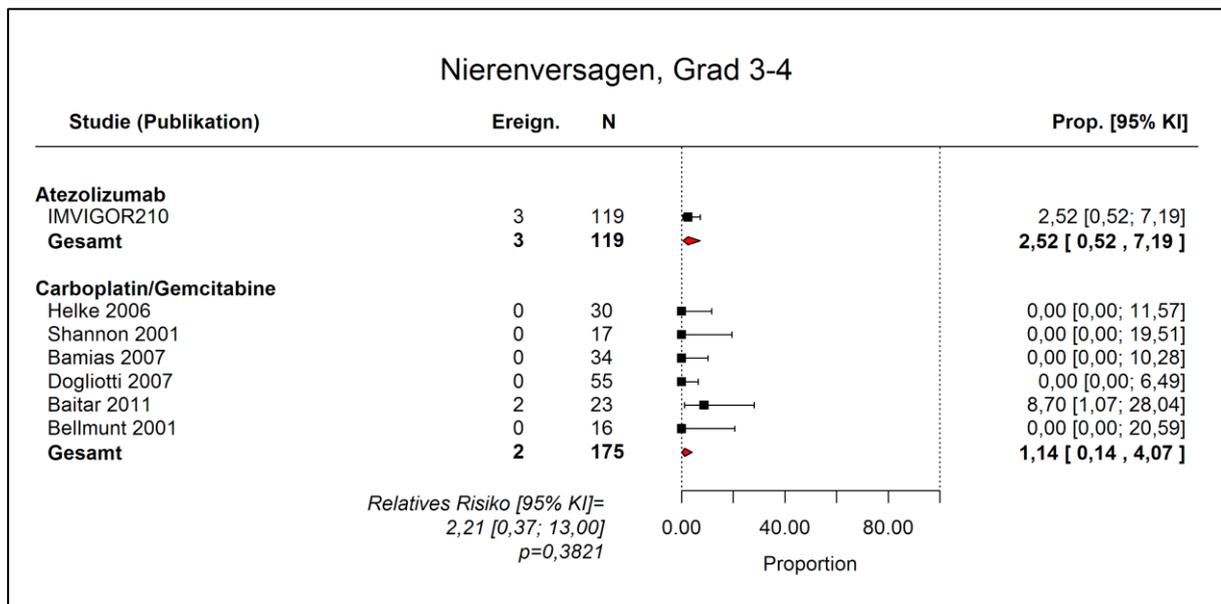


Abbildung 56: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Nierenversagen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Obstipation, Grad 3-4

Für das UE Obstipation zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 57). Dies bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 58).

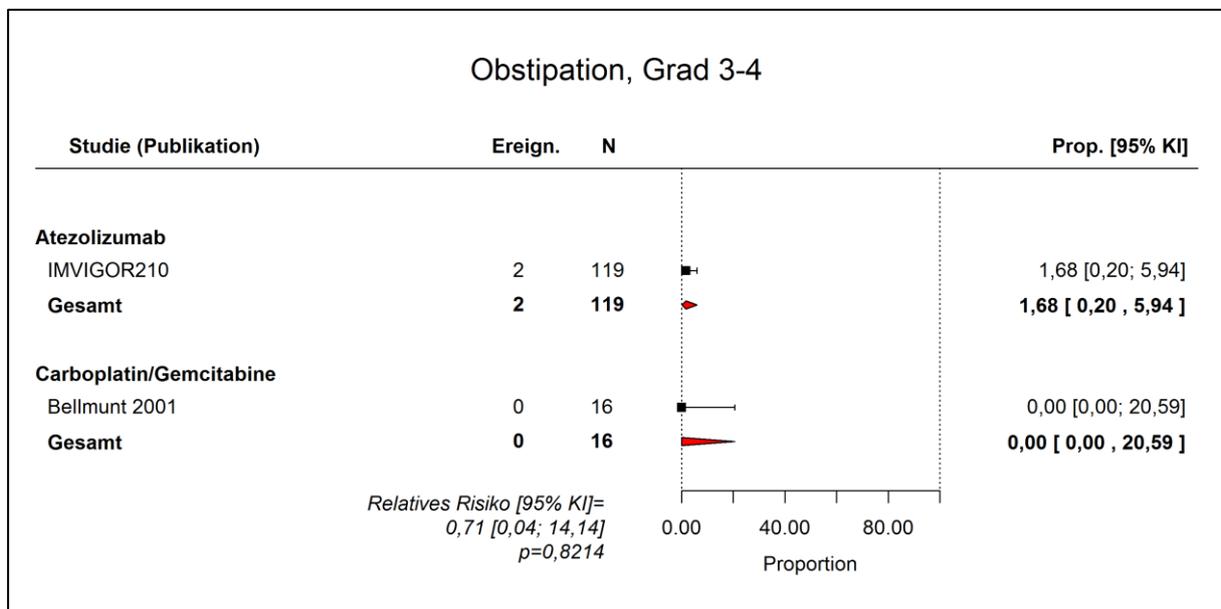


Abbildung 57: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Obstipation, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

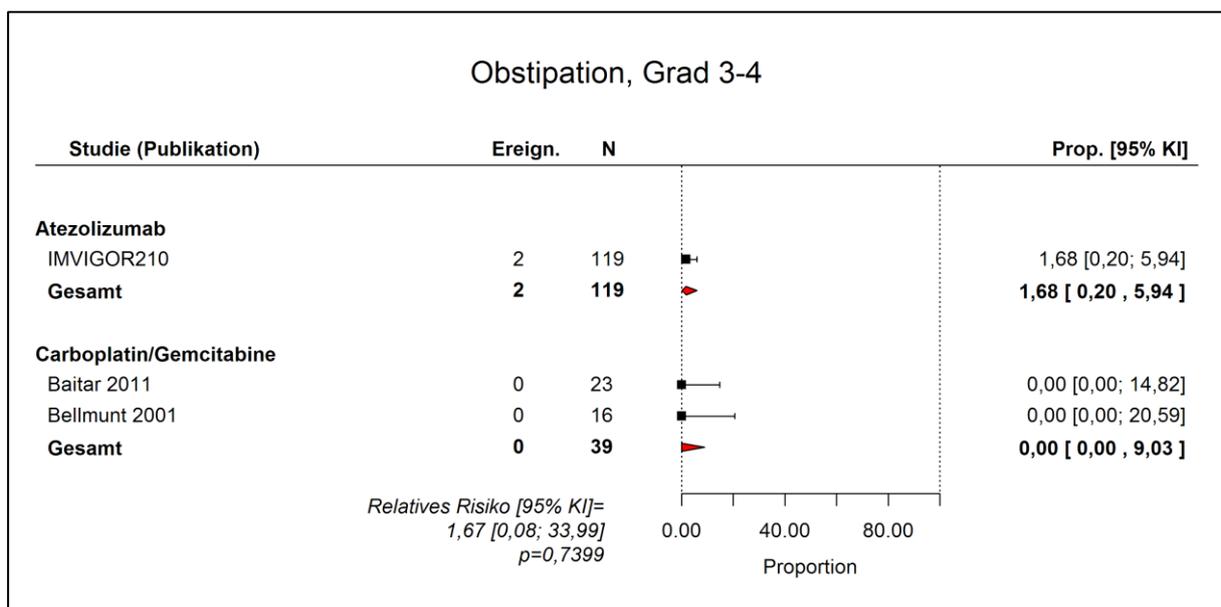


Abbildung 58: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Obstipation, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Ödeme, Grad 3-4

Für das UE Ödeme zeigte sich in der Hauptanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 59).

Im erweiterten Studienpool der Sensitivitätsanalyse fand sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil ($p=0,0491$) für Atezolizumab im Vergleich zur zVT (Abbildung 60). Aus dieser signifikanten Überlegenheit lässt sich jedoch kein dramatischer Effekt ableiten.

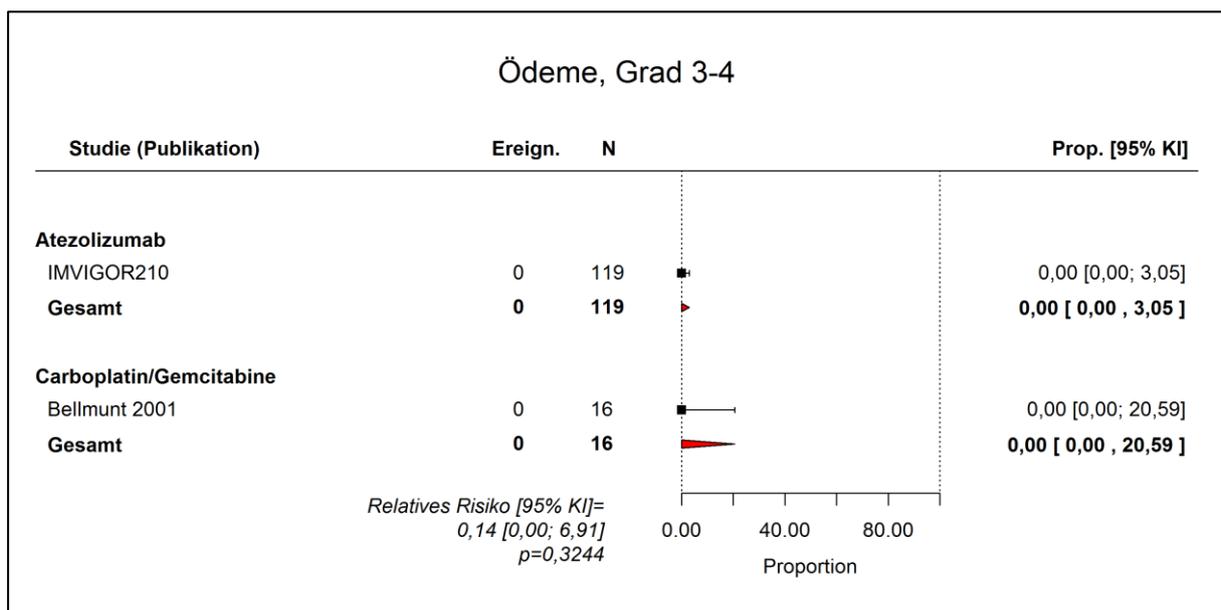


Abbildung 59: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ödeme, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

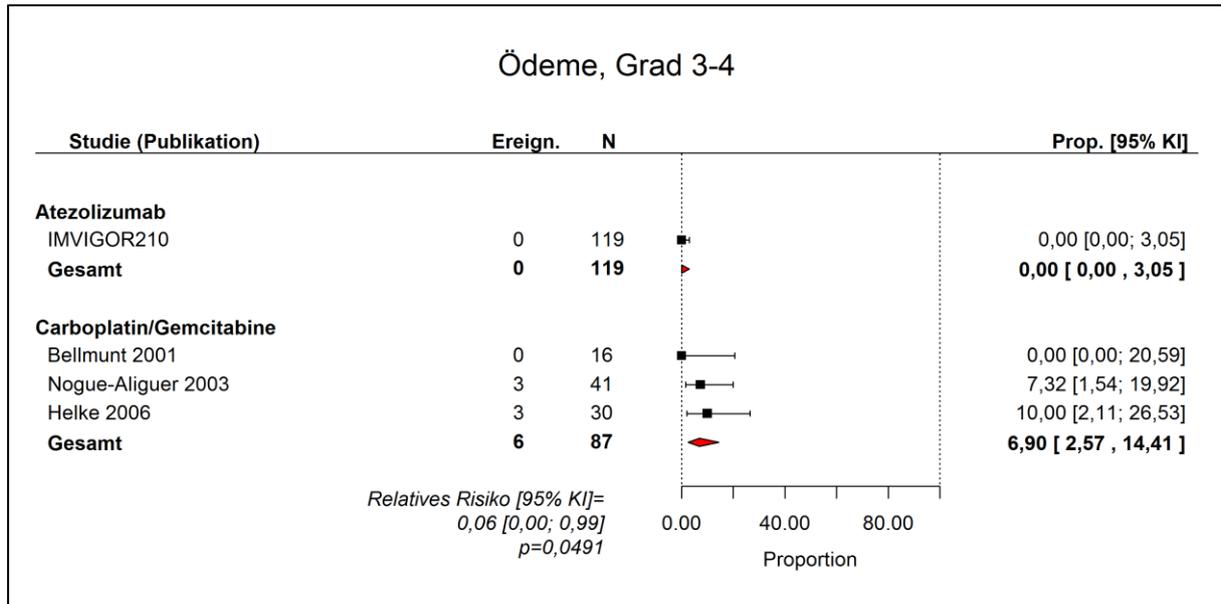


Abbildung 60: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Ödeme, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Periphere Neuropathie, Grad 3-4

Für das UE periphere Neuropathie zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 61). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 62).

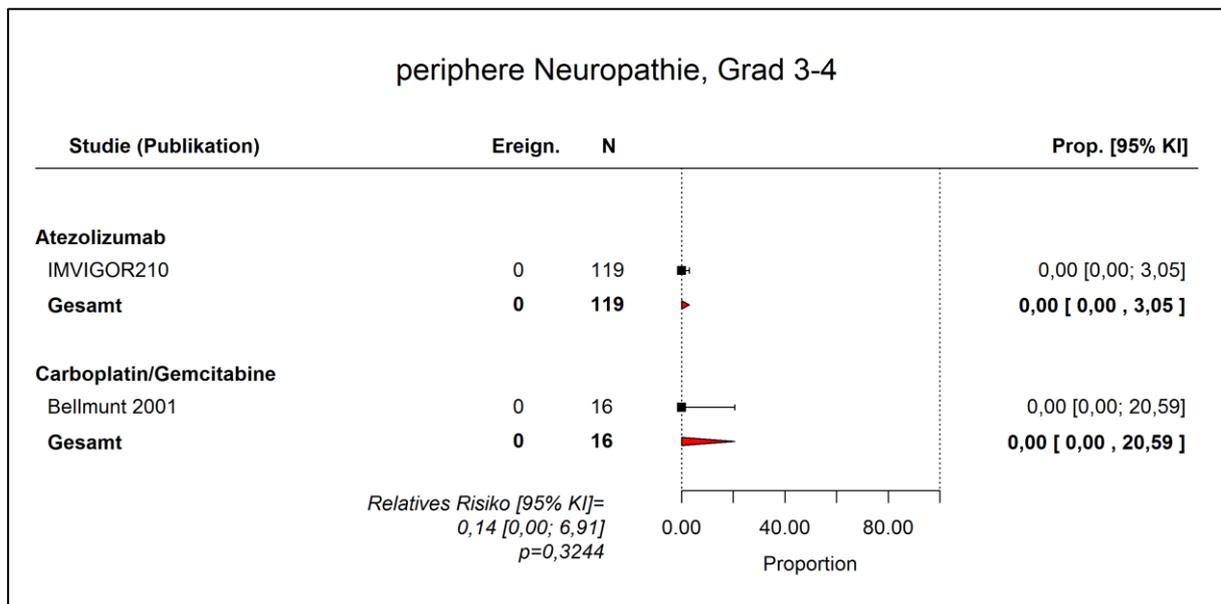


Abbildung 61: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Periphere Neuropathie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

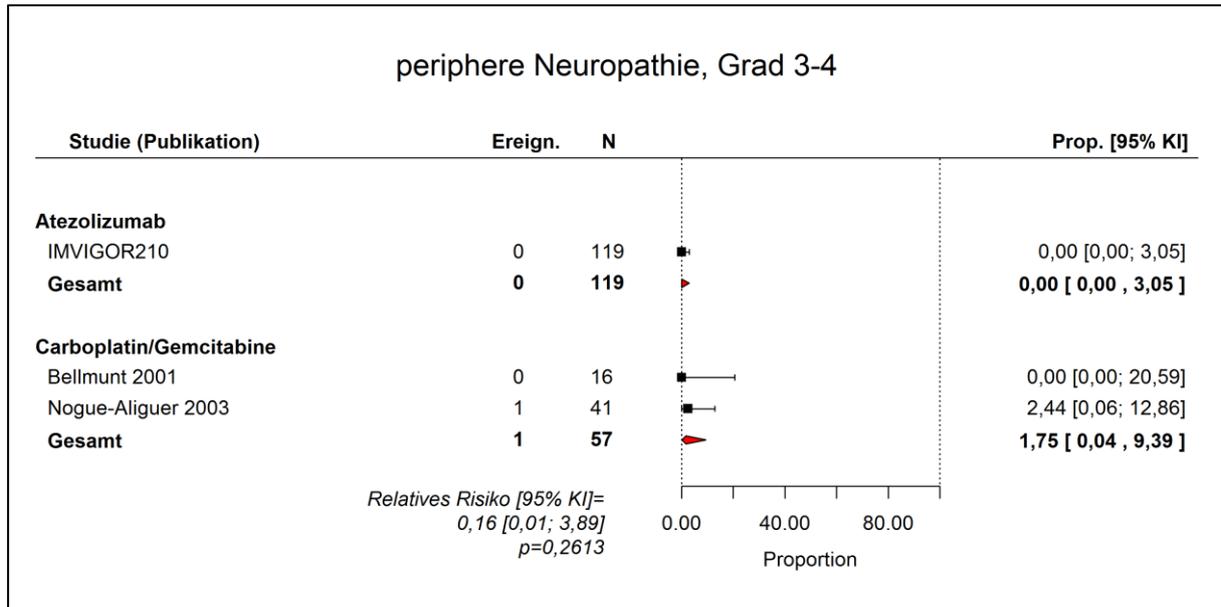


Abbildung 62: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Periphere Neuropathie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Mukositis/Schleimhautentzündung, Grad 3-4

Für das UE periphere Schleimhautentzündung zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 63). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 64).

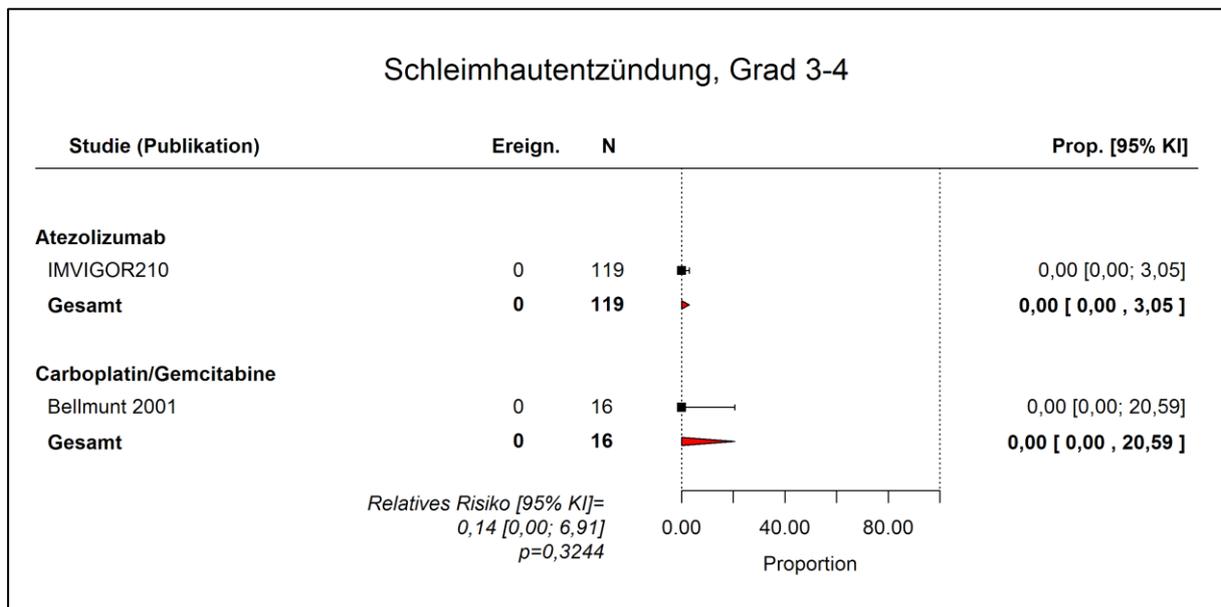


Abbildung 63: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schleimhautentzündung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

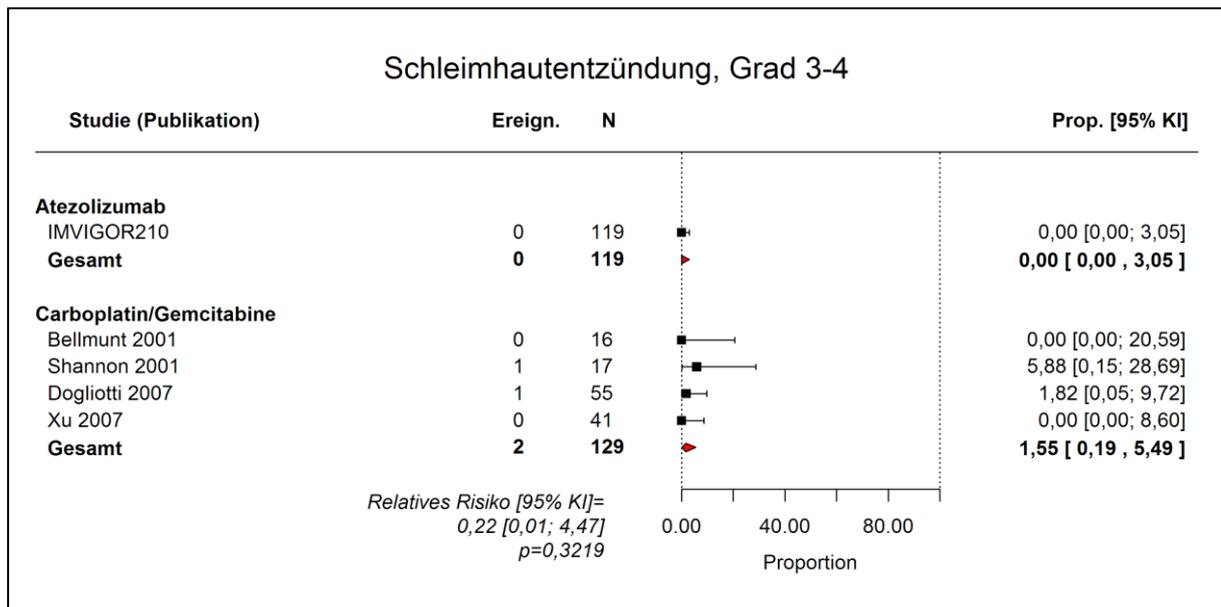


Abbildung 64: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schleimhautentzündung, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Schmerzen, Grad 3-4

Für das UE Schmerzen zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 65). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 66).

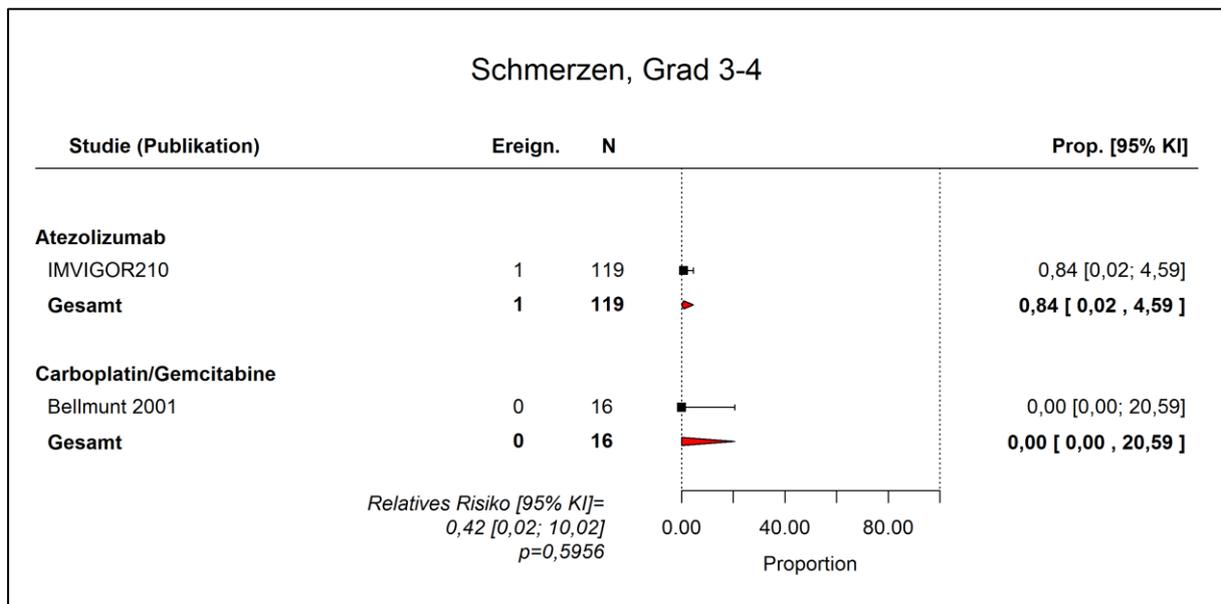


Abbildung 65: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schmerzen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

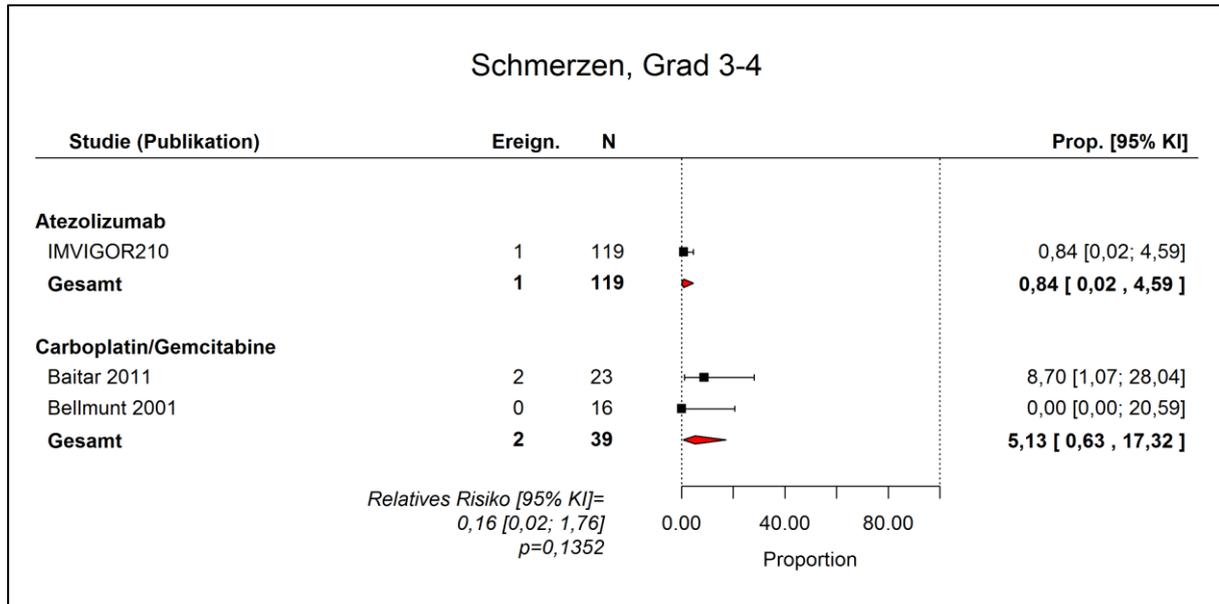


Abbildung 66: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Schmerzen, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Thrombozytopenie, Grad 3-4

Für das UE Thrombozytopenie zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich in der Hauptanalyse eine signifikante Überlegenheit für Atezolizumab gegenüber der zVT (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,20], $p=0,0020$) (Abbildung 67). Die Effektschätzer der historischen Vergleichsstudien waren gleichgerichtet, und der Therapieunterschied nimmt das Ausmaß eines dramatischen Effekts an, der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist.

In der Sensitivitätsanalyse waren die Effekte der historischen Studien ebenfalls gleichgerichtet, und es zeigte sich ein dramatischer Effekt gleichen Ausmaßes wie in der Hauptanalyse (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,20], $p=0,0019$) (Abbildung 68).

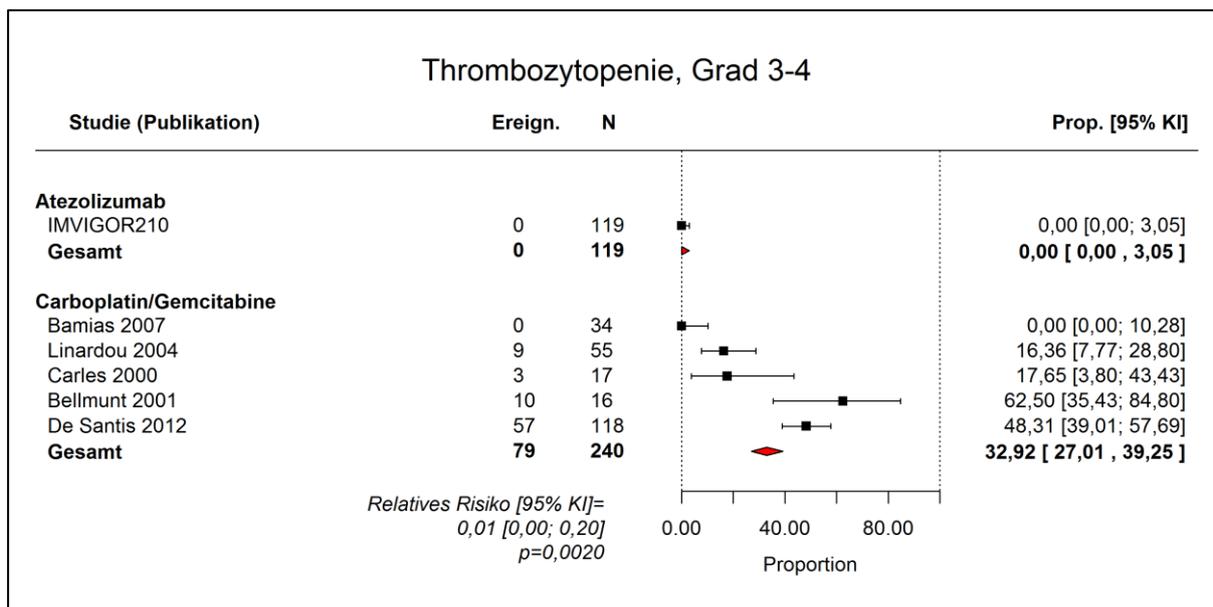


Abbildung 67: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Thrombozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

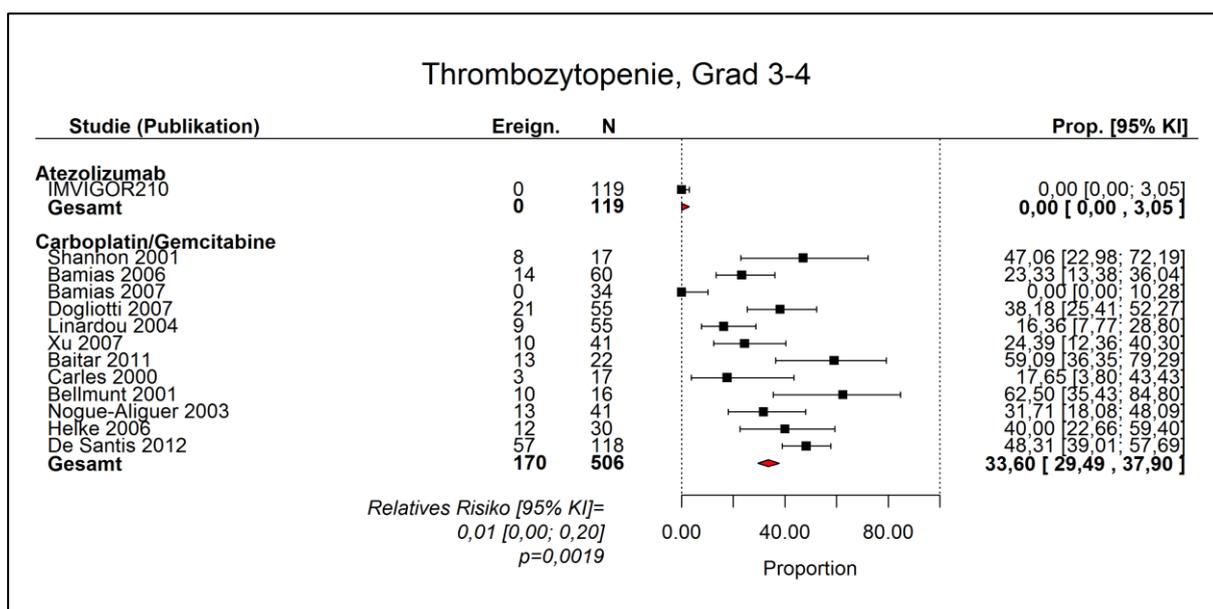


Abbildung 68: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Thrombozytopenie, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Übelkeit, Grad 3-4

Für das UE Übelkeit zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 69). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 70).

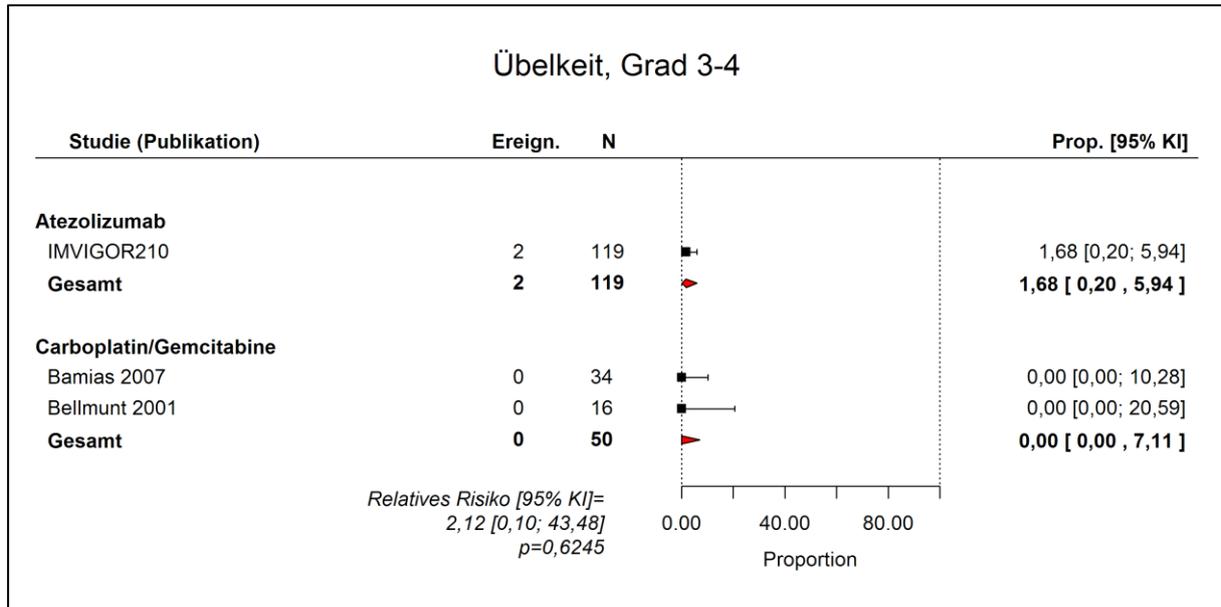


Abbildung 69: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Übelkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

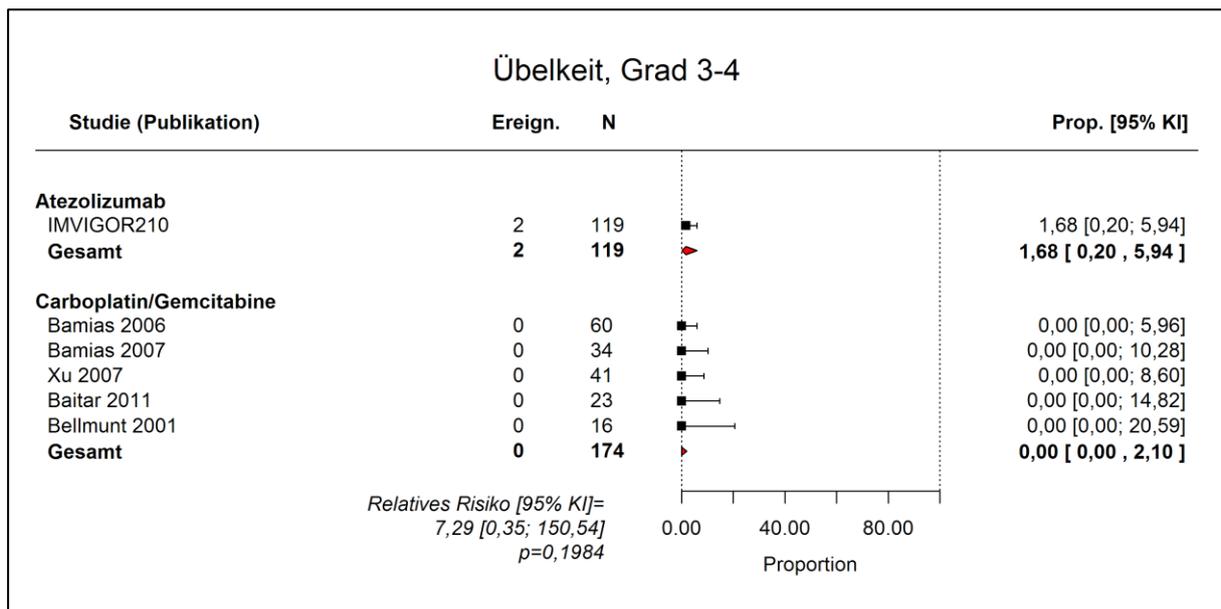


Abbildung 70: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Übelkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

Überempfindlichkeit, Grad 3-4

Für das UE Überempfindlichkeit zeigte sich im nicht-adjustierten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der zVT (Abbildung 71). Dieses bestätigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 72).

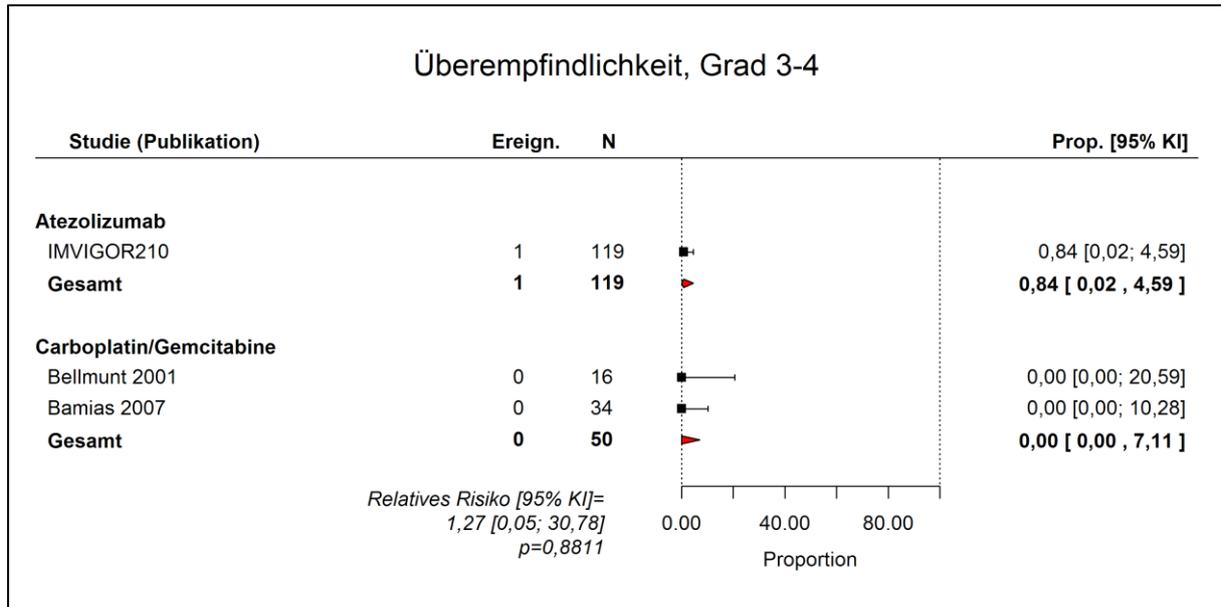


Abbildung 71: Hauptanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Überempfindlichkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

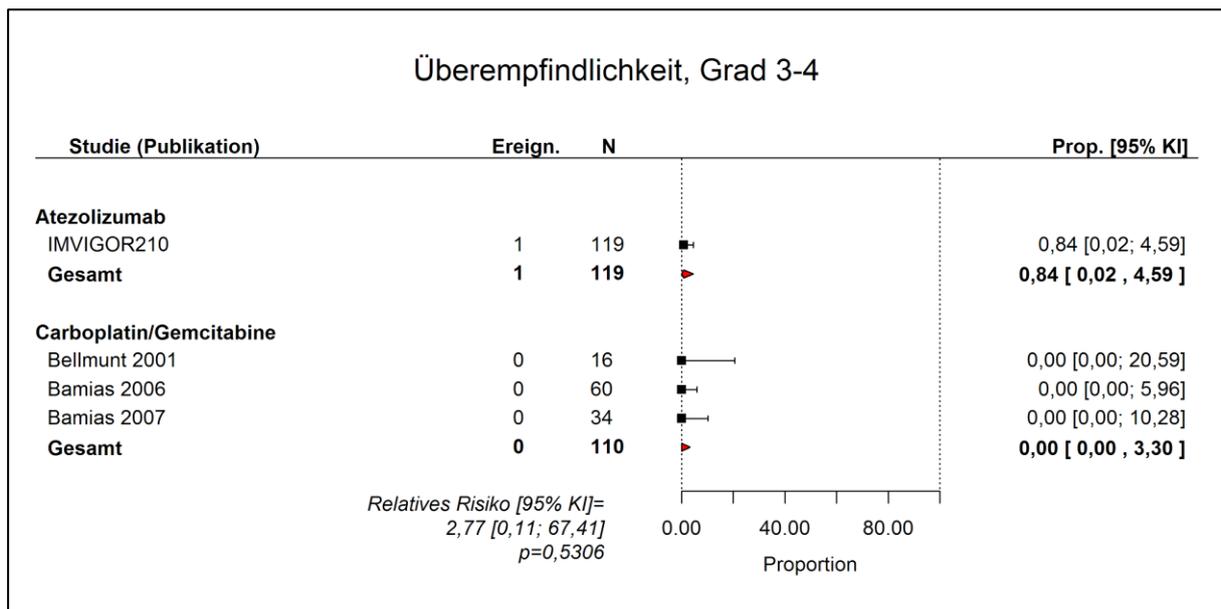


Abbildung 72: Sensitivitätsanalyse für Endpunkt Verträglichkeit: „Überempfindlichkeit, Grad 3-4“ (IMvigor210 DCO: 04. Juli 2016)

In der Gesamtschau beschreibt das Verträglichkeitsprofil des historischen Vergleichs die aus dem klinischen Alltag bekannten typischen Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Carbo/Gem. Das Nebenwirkungsprofil der Chemotherapie leitet sich vor allem aus der allgemeinen Hämotoxizität der Chemotherapeutika und der bekannten gastrointestinalen Toxizität ab. In den berichteten Verträglichkeitsendpunkten findet sich ein deutlich

günstigeres Sicherheitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem. Die Behandlung wurde nur etwa halb so häufig wegen eines UE abgebrochen. Ausnahmslos alle signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit fallen zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Klasseneffekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrate (blutbildendes Knochenmark, Haarwurzeln) sind unter der Krebsimmuntherapie überhaupt nicht zu beobachten. Besonders stark ausgeprägt sind bei diesen Klasseneffekten die Unterschiede bezüglich der Zeichen von Hämatoxizität und zur Alopezie.

Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs zum Endpunkt Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das in die historischen Vergleiche eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich demografischer Faktoren, prognostischer Faktoren und der Anwendung der zVT in der gegenständlichen Indikation mit der Versorgungspraxis in Deutschland vergleichbar (siehe Kapitel 4.3.2.3.2.1).

Die in den historischen Vergleich eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil männlich (65-91%) und das mediane Alter lag zwischen 65 und 76 Jahren. In Deutschland liegt das mittlere Alter von Patienten mit Neuerkrankungen an einem Harnblasentumor bei 75 Jahren, die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern etwa dreimal so hoch wie bei Frauen [16, 43].

Die in allen eingeschlossenen Studien eingesetzte Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Gemcitabin (Carbo/Gem) wird im gegenständlichen Anwendungsgebiet explizit in der nationalen S3 Leitlinie für Patienten empfohlen [16].

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zum OS auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gewährleistet.

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

4.3.2.3.3.6 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.

IMvigor210

Aufgrund des einarmigen Designs und der geringen Fallzahlen waren keine formalen Tests auf Subgruppeneffekte in der Studie geplant. Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen werden daher im Folgenden analog zum Studienbericht rein deskriptiv dargestellt. Es erfolgt auch keine Einzelauskommentierung der einzelnen Analyse, da ein historischer Vergleich für sämtliche Subgruppen nicht durchführbar ist.

Die folgenden Subgruppen wurden untersucht:

- Geschlecht: männlich / weiblich

- Alter: <75 / ≥75 Jahre
- Region: USA, Canada / Europa
- ECOG-PS: 0 / >0
- IC Status (Immunhistochemie für den PD-L1-Marker auf Tumor-infiltrierenden Immunzellen): IC0 / IC1 / IC2/3

Aus den historischen Studien liegen für die relevanten Endpunkte keine vergleichbaren Subgruppenergebnisse vor.

Gesamtüberleben (OS)

Die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt OS werden anschließend für den maßgeblichen 4. Datenschnitt (04.07.2016) präsentiert (siehe Tabelle 4-73). Zu der Auswahl der Datenschnitte siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus IMvigor210 (ITT)

Datenschnitt	Subgruppe	Gesamtüberleben (OS) [Monate]		
		Median	95% KI	
			UL	OL
	Geschlecht			
04. Juli 2016	Weiblich	14,8	4,1	n.e.
	Männlich	16,3	10,1	n.e.
	Alter [Jahre]			
04. Juli 2016	Alter <75	15,9	8,1	n.e.
	Alter ≥75	14,8	8,0	n.e.
	Region			
04. Juli 2016	USA/Canada	19,1	12,3	n.e.
	Europa	5,7	2,1	n.e.
	ECOG-PS (Baseline)			
04. Juli 2016	0	n.e.	15,3	n.e.
	>0	8,1	5,7	n.e.
	IC Status			
04. Juli 2016	IC0	n.e.	6,7	n.e.
	IC1	16,3	7,7	n.e.
	IC2/3	12,3	6,0	n.e.
IC: Immunhistochemie (PD-L1) der Tumor-infiltrierenden Immunzellen; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; OS: Gesamtüberleben unabhängig von der Todesursache; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls Die Dauer des OS (Median) wurde mittels Kaplan-Meier Methode berechnet. Zur Berechnung der 95% KIs des Medians wurde die Methode nach Brookmeyer and Crowley eingesetzt.				

Datenschnitt	Subgruppe	Gesamtüberleben (OS) [Monate]	
		Median	95% KI
			UL
Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]			

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ORR (IRF) werden anschließend für den für ORR maßgeblichen 2. Datenschnitt vom 14.09.2015 präsentiert. Zu der Auswahl der Datenschnitte siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (IRF) nach RECIST v1.1 aus IMvigor210 (auswertbare Patienten)

Datenschnitt	Subgruppe	Patienten (N=119)		Patienten mit Ereignis n	ORR (IRF) [%]	95% KI [%]	
		n	%			UL	OL
Geschlecht							
14. September 2015	Weiblich	23	19,3	5	21,7	7,5	43,7
	Männlich	96	80,7	18	18,8	11,5	28,0
Alter [Jahre]							
14. September 2015	Alter <75	70	58,8	11	15,7	8,1	26,4
	Alter ≥75	49	41,2	12	24,5	13,3	38,9
Region							
14. September 2015	USA/Canada	105	88,2	20	19,1	12,0	27,9
	Europa	14	11,8	3	21,4	4,7	50,8
ECOG-PS (Baseline)							
14. September 2015	0	45	37,8	8	17,8	8,0	32,1
	>0	74	62,2	15	20,3	11,8	31,2
IC Status							
14. September 2015	IC0	39	32,8	8	20,5	9,3	36,5
	IC1	48	40,3	8	16,7	7,5	30,2
	IC2/3	32	26,9	7	21,9	9,3	40,0
IC: Tumor-infiltrierende Immunzellen; KI: Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; ORR (IRF): objektive Ansprechrate (bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung); UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]							

Dauer des Ansprechens (IRF)

Für den Endpunkt DOR (IRF) werden anschließend die Subgruppenergebnisse für den maßgeblichen 4. Datenschnitt vom 04.07.2016 präsentiert. Zu der Auswahl der Datenschnitte siehe auch 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Endpunkt DOR (IRF) aus IMvigor210 (ITT)

Datenschnitt	Subgruppe	Patienten (N=119)		Patienten mit Ereignis		Zensierungen		Dauer des Ansprechens (DOR)		
		n	%	n	%	n	%	Median [Monate]	95% KI	
									UL	OL
	Geschlecht									
04. Juli 2016	Weiblich	6	22,2	0	0	6	100,0	n.e.	n.e.	n.e.
	Männlich	21	77,8	8	38,1	13	61,9	n.e.	12,8	n.e.
	Alter									
04. Juli 2016	Alter <75	14	51,9	8	57,1	6	42,9	13,5	8,1	n.e.
	Alter ≥75	13	48,1	0	0	13	100,0	n.e.	n.e.	n.e.
	Region									
04. Juli 2016	USA/Canada	24	88,9	8	33,3	16	66,7	n.e.	12,8	n.e.
	Europa	3	11,1	0	0	3	100,0	n.e.	n.e.	n.e.
	ECOG-PS (Baseline)									
04. Juli 2016	0	9	33,3	3	33,3	6	66,7	n.e.	11,1	n.e.
	>0	18	66,7	5	27,8	13	72,2	n.e.	14,1	n.e.
	IC Status									
04. Juli 2016	IC0	8	29,6	3	37,5	5	62,5	n.e.	12,8	n.e.
	IC1	10	37,0	2	20,0	8	80,0	n.e.	n.e.	n.e.
	IC2/3	9	33,3	3	33,3	6	66,7	n.e.	11,1	n.e.
KI: Konfidenzintervall; IC: Tumor-infiltrierende Immunzellen; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; DOR: Dauer des Ansprechens; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls Die DOR (Median) wurde mittels Kaplan-Meier Methode berechnet. Zur Berechnung der 95% KIs des Medians wurde die Methode nach Brookmeyer and Crowley eingesetzt. Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]										

Progressionsfreies Überleben (IRF)

Für den Endpunkt PFS werden anschließend die Subgruppenergebnisse für den maßgeblichen 4. Datenschnitt vom 04.07.2016 präsentiert. Zu der Auswahl der Datenschnitte siehe auch 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS (IRF) aus IMvigor210 (ITT)

Datenschnitt	Subgruppe	Patienten (N=119)		Patienten mit Ereignis		PFS (IRF)		
		n	%	n	%	Median [Monate]	95% KI	
							UL	OL
Geschlecht								
04. Juli 2016	Weiblich	23	19,3	16	69,6	4,2	2,0	8,0
	Männlich	96	80,7	72	75,0	2,5	2,1	4,2
Alter [Jahre]								
04. Juli 2016	Alter <75	70	58,8	57	81,4	3,5	2,1	5,4
	Alter ≥75	49	41,2	31	63,3	2,5	2,1	6,1
Region								
04. Juli 2016	USA/ Canada	105	88,2	77	73,3	3,5	2,1	4,2
	Europa	14	11,8	11	78,6	2,1	1,7	10,4
ECOG-PS (Baseline)								
04. Juli 2016	0	45	37,8	35	77,8	4,1	2,4	6,1
	>0	74	62,2	53	71,6	2,1	2,0	5,4
IC Status								
04. Juli 2016	IC0	39	32,8	29	74,4	2,6	2,1	5,7
	IC1	48	40,3	35	72,9	2,1	2,1	5,4
	IC2/3	32	26,9	24	75,0	4,1	2,3	11,8
<p>IC: Tumor-infiltrierende Immunzellen; PFS (IRF): progressionsfreies Überleben (bestimmt durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung); KI: Konfidenzintervall nach Brookmeyer und Crowley; n.e.: nicht erreicht; OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls</p> <p>Quellen: Primärer klinischer Studienbericht (Datenschnitt 05. Mai 2015) [20]; aktualisierter Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015) [19]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 14. März 2016) [21]; ergänzender Studienbericht IMvigor210 (Datenschnitt 04. Juli 2016) [22]</p>								

Unerwünschte Ereignisse

Die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden nachfolgend getrennt dargestellt für:

- Patienten mit UE (UE)
- Patienten mit UE ≥Grad 3
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Die Ergebnisse werden für den letzten verfügbaren Datenschnitt (04.07.2016) präsentiert und sind in (Tabelle 4-77) dargestellt.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse UE aus IMvigor210 (Sicherheitspopulation, Datenschnitt 04. Juli 2016)

Endpunkt	Subgruppe	Patienten (N=119)		Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	%	n	%	UL	OL
Patienten mit UE	Geschlecht						
	Weiblich	23	19,3	22	95,7	79,0	99,2
	Männlich	96	80,7	92	95,8	89,8	98,4
	Alter [Jahre]						
	Alter <75	70	58,8	67	95,7	88,1	98,5
	Alter ≥75	49	41,2	47	95,9	86,3	98,9
	Region						
	USA/ Canada	105	88,2	101	96,2	90,6	98,5
	Europa	14	11,8	13	92,9	68,5	98,7
	ECOG-PS (Baseline)						
	0	45	37,8	43	95,6	85,2	98,8
	>0	74	62,2	71	95,9	88,8	98,6
	IC Status						
	IC0	39	32,8	39	100,0	91,0	100,0
	IC1	48	40,3	45	93,8	83,2	97,9
IC2/3	32	26,9	30	93,8	79,9	98,3	
Patienten mit UE Grad ≥3	Geschlecht						
	Weiblich	23	19,3	12	52,2	33,0	70,8
	Männlich	96	80,7	46	47,9	38,2	57,8
	Alter [Jahre]						
	Alter <75	70	58,8	34	48,6	37,2	60,0
	Alter ≥75	49	41,2	24	49,0	35,6	62,5
	Region						
	USA/ Canada	105	88,2	51	48,6	39,2	58,0
	Europa	14	11,8	7	50,0	26,8	73,2
	ECOG-PS (Baseline)						
0	45	37,8	17	37,8	25,1	52,4	

Endpunkt	Subgruppe	Patienten (N=119)		Patienten mit Ereignis		Rate		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	%	n	%	UL	OL	UL	OL
	>0	74	62,2	41	55,4	44,1	66,2		
	IC Status								
	IC0	39	32,8	20	51,3	36,2	66,1		
	IC1	48	40,3	20	41,7	28,9	55,7		
	IC2/3	32	26,9	18	56,3	39,3	71,8		
Patienten mit UE Grad 5	Geschlecht								
	Weiblich	23	19,3	1	4,3	0,8	21,0		
	Männlich	96	80,7	3	3,1	1,1	8,8		
	Alter [Jahre]								
	Alter <75	70	58,8	3	4,3	1,5	11,9		
	Alter ≥75	49	41,2	1	2,0	0,4	10,7		
	Region								
	USA/ Canada	105	88,2	2	1,9	0,5	6,7		
	Europa	14	11,8	2	14,3	4,0	39,9		
	ECOG-PS (Baseline)								
	0	45	37,8	1	2,2	0,4	11,6		
	>0	74	62,2	3	4,1	1,4	11,3		
	IC Status								
	IC0	39	32,8	1	2,6	0,5	13,2		
	IC1	48	40,3	1	2,1	0,4	10,9		
IC2/3	32	26,9	2	6,3	1,7	20,2			
Patienten mit SUE	Geschlecht								
	Weiblich	23	19,3	8	34,8	18,8	55,1		
	Männlich	96	80,7	37	38,5	29,4	48,5		
	Alter [Jahre]								
	Alter <75	70	58,8	25	35,7	25,5	47,4		
	Alter ≥75	49	41,2	20	40,8	28,2	54,8		
	Region								
	USA/ Canada	105	88,2	37	35,2	26,8	44,8		
	Europa	14	11,8	8	57,1	32,6	78,6		
	ECOG-PS (Baseline)								
0	45	37,8	12	26,7	16,0	41,0			

Endpunkt	Subgruppe	Patienten (N=119)		Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]	
		n	%	n	%	UL	OL
	>0	74	62,2	33	44,6	33,8	55,9
	IC Status						
	IC0	39	32,8	12	30,8	18,6	46,4
	IC1	48	40,3	18	37,5	25,2	51,6
	IC2/3	32	26,9	15	46,9	30,9	63,6
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)	Geschlecht						
	Weiblich	23	19,3	2	8,7	2,4	26,8
	Männlich	96	80,7	7	7,3	3,6	14,3
	Alter [Jahre]						
	Alter <75	70	58,8	4	5,7	2,2	13,8
	Alter ≥75	49	41,2	5	10,2	4,4	21,8
	Region						
	USA/Canada	105	88,2	7	6,7	3,3	13,1
	Europa	14	11,8	2	14,3	4,0	39,9
	ECOG-PS (Baseline)						
	0	45	37,8	1	2,2	0,4	11,6
	>0	74	62,2	8	10,8	5,6	19,9
	IC Status						
	IC0	39	32,8	3	7,7	2,7	20,3
	IC1	48	40,3	2	4,2	1,2	14,0
IC2/3	32	26,9	4	12,5	5,0	28,1	

IC: Immunhistochemie (PD-L1) der Tumor-infiltrierenden Immunzellen; KI: Konfidenzintervall (nach Wilson); OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls; UE: Unerwünschte Ereignisse; UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zVT beruht auf den Ergebnissen von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen. Für diese

Vergleiche werden nachfolgend die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität und Verträglichkeit herangezogen. Die für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche herangezogenen klinischen Studien schließen die IMvigor210-Studie und die Vergleichsstudien für die zVT Carbo/Gem ein (siehe Kapitel 4.3.2.3.1).

Da für die Carbo/Gem-Vergleichsstudien keine Ergebnisse zu Subgruppen vorliegen, werden in diesem Kapitel keine Subgruppenanalysen präsentiert.

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt OS wurde innerhalb des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs eine Haupt- und Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Die Hauptanalyse umfasste vier Vergleichsstudien: Bamias et al. 2007 [3], Carles et al. 2000 [5], De Santis 2012 [6] und Linardou 2004 [7]. Der Einzelvergleich dieser Studien gegenüber Atezolizumab zeigte HR zwischen 0,45 (95%-KI: [0,30; 0,67]) und 0,63 ((95%-KI: [0,31; 1,27])). In die Sensitivitätsanalyse konnten neun Vergleichsstudien eingeschlossen werden (Baitar et al. 2011 [9]; Bamias et al. 2006 [10]; Bamias et al. 2007 [3]; Carles et al. 2000 [5]; De Santis et al. 2012 [6]; Helke et al. 2006 [12]; Linardou et al. 2004 [7]; Shannon et al. 2001 [14]; Xu et al. 2007 [15]). Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse stützt mit einer HR von 0,21 (95%-KI: [0,13; 0,34]) bis 1,03 (95%-KI: [0,67; 1,57]) das der Hauptanalyse. Insgesamt weisen beide Analysen darauf hin, dass das OS von Atezolizumab behandelten Patienten länger ist als bei Carbo/Gem behandelten Patienten. Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse kann jedoch kein dramatischer Effekt im OS zugunsten von Atezolizumab abgeleitet werden. Für die Gesamtbewertung ist jedoch relevant, dass eine Unterlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT aus den vorliegenden Ergebnissen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

1-Jahres-Überleben

Als ergänzende Auswertung für den Endpunkt OS wurde für das 1-Jahres-Überleben eine gepoolte Analyse (Hauptanalyse) mit den folgenden Carbo/Gem-Vergleichsstudien durchgeführt: Bamias et al. 2007 [3], Carles et al. 2000 [5], De Santis et al. 2012 [6], und Linardou et al. 2004 [7].

Der Therapievergleich zeigte eine signifikante Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT (iRR 0,58; 95%-KI: [0,46; 0,74], $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-78). Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen für den Endpunkt OS.

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt 1-Jahres-Überleben aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Analyse	Atezolizumab vs. Carbo/Gem Inverses RR [95%-KI]; p-Wert
1-Jahres-Überleben	Meta-Analyse (Hauptanalyse)	0,58 [0,46; 0,74]; p<0,0001

Endpunktkategorie Verträglichkeit

Auch für die Analysen des Endpunkts Verträglichkeit wurden die Therapieeffekte aus den Vergleichsstudien in zwei unterschiedlichen Analysen (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse) zusammengefasst und mit dem Therapieeffekt von Atezolizumab aus der IMvigor210-Studie verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6 und Tabelle 4-79).

Alopezie, Grad 1-2

Für drei Studien aus dem Studienpool zur Hauptanalyse lagen Ergebnisse für den Endpunkt vor (Bamias et al. 2007 [3]; Carles et al. 2000 [5], Linardou et al. 2004 [7]). Der Therapievergleich entsprach im Ausmaß einem dramatischen Effekt (RR 0,04; 95%-KI: [0,00; 0,60], p=0,0203). Das Signifikanzniveau von 0,01 wurde jedoch nicht erreicht.

In die Sensitivitätsanalyse konnten sechs Studien eingeschlossen werden (Bamias 2006 [10], Bamias et al. 2007 [3]; Carles et al. 2000 [5], Linardou et al. 2004 [7]; Nogué-Aliguer et al. 2003 [13]; Xu et al. 2007 [15]). Der Therapievergleich zeigte einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,03; 95%-KI: [0,00; 0,41], p=0,0098).

Anämie, Grad 3-4

Für vier Studien aus dem Studienpool zur Hauptanalyse lagen Ergebnisse für den Endpunkt vor (Bamias et al. 2007 [3], Carles et al. 2000 [5], De Santis et al. 2012 [6] und Linardou et al. 2004 [7]). Der Therapievergleich zeigte eine signifikante Überlegenheit von Atezolizumab (RR 0,28; 95%-KI: [0,12; 0,67], p=0,004).

In die Sensitivitätsanalyse wurden 11 Studien eingeschlossen (Baitar et al. 2011 [9], Bamias et al. 2006 [10], Bamias et al. 2007 [3], Bellmunt et al. 2001 [4], Carles et al. 2000 [5], Dogliotti et al. 2007 [11], Helke et al. 2006 [12], Linardou et al. 2004 [7], Nogué-Aliguer et al. 2003 [13], Shannon et al. 2001 [14], Xu et al. 2007 [15]). Der Therapievergleich resultierte in einem dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,19; 95%-KI: [0,09; 0,43], p<0,0001).

Granulozytopenie, Grad 3-4

Aus dem Studienpool zur Hauptanalyse konnte eine einzige Studie für die Auswertung eingeschlossen werden (Carles et al. 2000 [5]). Der Therapievergleich zeigte einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,02; 95%-KI: [0,00; 0,30], p=0,0053).

Im Studienpool für die Sensitivitätsanalyse wurden keine Ergebnisse für den Endpunkt berichtet.

Leukopenie, Grad 3-4

Für den Endpunkt war eine Studie (De Santis et al. 2012 [6]) aus dem Studienpool zur Hauptanalyse ausgewertbar. Der Therapievergleich zeigte einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,15], p=0,0009).

In die Sensitivitätsanalyse wurden sechs historische Studien eingeschlossen (Baitar et al. 2011 [9], De Santis et al. 2012 [6], Dogliotti et al. 2007 [11], Helke et al. 2006 [12], Nogué-Aliguer et al. 2003 [13], Xu et al. 2007 [15]). Auch hier zeigte der Therapievergleich einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,18], p=0,0015).

Neutropenie, Grad 3-4

Vier Studien konnten für die Hauptanalyse ausgewertet werden (Bamias et al. 2007 [3], Bellmunt et al. 2001 [4], De Santis et al. 2012 [6], Linardou et al. 2004 [7]). Im Therapievergleich war ein dramatischer Effekt zugunsten von Atezolizumab nachweisbar (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,17], p=0,0014).

In die Sensitivitätsanalyse wurden zehn Studien mit gleichgerichteten Effekten eingeschlossen (Baitar et al. 2011 [9], Bamias et al. 2006 [10], Bamias et al. 2007 [3], Bellmunt et al. 2001 [4], Carles et al. 2000 [5], De Santis et al. 2012 [6], Dogliotti et al. 2007 [11], Helke et al. 2006 [12], Linardou et al. 2004 [7], Nogué-Aliguer et al. [13]). Der Therapievergleich führte wie in der Hauptanalyse zu einem dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,15], p=0,0010).

Thrombozytopenie, Grad 3-4

Fünf Studien wurden in die Hauptanalyse eingeschlossen (Bamias et al. 2007 [3], Bellmunt et al. 2001 [4], Carles et al. 2000 [5], De Santis et al. 2012 [6], Linardou et al. 2004 [7]), und der Therapievergleich zeigte einen dramatischen Effekt zugunsten von Atezolizumab (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,20], p=0,0020).

In die Sensitivitätsanalyse wurden 12 Studien aufgenommen (Baitar et al. 2011 [9], Bamias et al. 2006 [10], Bamias et al. 2007 [3], Bellmunt et al. 2001 [4], Carles et al. 2000 [5], De Santis et al. 2012 [6], Dogliotti et al. 2007 [11], Helke et al. 2006 [12], Linardou et al. 2004 [7], Nogué-Aliguer et al. [13], Shannon et al. 2001 [14], Xu et al. 2007 [15]). Der dramatische Effekt aus der Hauptanalyse konnte in der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (RR 0,01; 95%-KI: [0,00; 0,20], p=0,0019).

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Analyse	Atezolizumab vs. Carbo/Gem RR [95%-KI], p-Wert
Alopezie, Grad 1-2	Hauptanalyse	0,04 [0,00; 0,60]; p=0,0203
	Sensitivitätsanalyse	0,03 [0,00; 0,41]; p=0,0098
Anämie, Grad 3-4	Hauptanalyse	0,28 [0,12; 0,67]; p=0,004
	Sensitivitätsanalyse	0,19 [0,09; 0,43]; p<0,0001
Granulozytopenie, Grad 3-4	Hauptanalyse	0,02 [0,00; 0,30]; p=0,0053
Leukopenie, Grad 3-4	Hauptanalyse	0,01 [0,00; 0,15]; p=0,0009
	Sensitivitätsanalyse	0,01 [0,00; 0,18]; p=0,0015
Neutropenie, Grad 3-4	Hauptanalyse	0,01 [0,00; 0,17]; p=0,0014
	Sensitivitätsanalyse	0,01 [0,00; 0,15]; p=0,0010
Thrombozytopenie, Grad 3-4	Hauptanalyse	0,01 [0,00; 0,20]; p=0,0020
	Sensitivitätsanalyse	0,01 [0,00; 0,20]; p=0,0019

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.

Evidenzstufe

Die Evidenz für den historischen Vergleich basiert bei Atezolizumab auf einer Studie und bei Carbo/Gem auf fünf Studien in der Hauptanalyse. Bei der Studie für Atezolizumab handelt es sich um die einarmige prospektive Interventionsstudie IMvigor210, die gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) dem Evidenzgrad IV entspricht [78]. Das Evidenzlevel der Studien in der Hauptanalyse für Carbo/Gem variiert von Ib (De Santis et al. 2012 [6]) bis IV (alle anderen vier Studien der Hauptanalyse [3-5, 7]).

Einzelne Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden im Dossier in einen vergleichenden Kontext gesetzt, der dadurch den Evidenzgrad für diese Endpunkte erhöht. Voraussetzung dafür ist eine hohe Belastbarkeit dieser Endpunkte innerhalb der berücksichtigten Studien.

Dieser vergleichende Kontext ergibt sich für folgende Endpunkte:

- OS
- Verträglichkeit

Dies entspricht einer Verbesserung des Evidenzgrades um eine Stufe auf Evidenzgrad III (retrospektiv vergleichende Studie).

Studienqualität

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studie handelt es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige interventionelle Studie. Aufgrund mehrerer grundlegender Aspekte des Studiendesigns (keine Verblindung, kein Kontrollarm) kann eine potenziell hohe Verzerrung bei solchen Studien nicht ausgeschlossen werden. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es jedoch ergänzende Kriterien, die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind und die die Qualität einer Studie beeinflussen. Die Studie IMvigor210 und die dort verwendeten Endpunkte wurden daher anhand nachfolgender Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien bewertet:

Auf Studienebene sind dies die vier folgenden Kriterien:

1. Konsekutiver Patienteneinschluss
2. A priori definiertes Studienziel
3. Adäquates statistisches Design
4. Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Auf Endpunktebene sind dies die folgenden zwei Kriterien, wobei die o. g. Kriterien für die qualitativ hochwertige Studie Voraussetzung sind:

5. Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II-Studien
6. IRF-Bewertung bei Endpunkten mit subjektiver Komponente

Alle genannten Kriterien werden im Folgenden genauer untersucht:

(ad 1) Konsekutiver Patienteneinschluss

Der konsekutive Patienteneinschluss ist nicht direkt nachweisbar. Wichtige Aspekte dafür sind:

- Ein vergleichbarer und nicht zu hoher Anteil an ausgeschlossenen Patienten nach dem Screening
- Die Multizentrität einer Studie
- Der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren

Im Folgenden werden diese Aspekte für die Studie IMvigor210 dargestellt:

Insgesamt nahmen 69 Zentren an der Studie teil. Über alle Studienzentren und über beide Kohorten hinweg lag der Anteil der Patienten, die nach dem Screening in die Studien eingeschlossen wurden, bei 66,3%. Zu den häufigsten Gründen für den Nichteinschluss gehört das Ausschlusskriterium 3: „Aktive oder unbehandelte ZNS Metastasen, bestimmt durch CT oder MRT während des Screenings und durch vorhergehende radiologische Bewertungen“. Die Diagnose von ZNS-Metastasen war nach dem Studienprotokoll auch während der Screeningperiode möglich, z. B. wenn zum Zeitpunkt des Screenings noch keine adäquaten und/oder ausreichend aktuellen Bildgebungsbefunde vorlagen. Zudem konnten Patienten mit behandelten, asymptomatischen ZNS-Metastasen unter bestimmten Umständen in Abhängigkeit von klinischen und/oder radiologischen Kriterien in die Studie eingeschlossen werden. Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss konnte damit bei zahlreichen Patienten erst während der Screeningperiode fallen.

Weiterhin wurde häufig das Einschlusskriterium 5 genannt, das die Verfügbarkeit von genügend Tumormaterial für die PD-L1-Bestimmung beschreibt. Gefordert waren entweder ein in Paraffin eingebetteter Block oder 15 ungefärbte Schnitte, die diverse weitere Qualitätskriterien zu erfüllen hatten. Zudem war die Gewinnung von frischem Tumormaterial durch Biopsie während der Screeningperiode erlaubt.

Diese beiden Kriterien sind für 22,4% der nach dem Screening nicht eingeschlossenen Patienten verantwortlich. Ein weiterer häufig genannter Grund ist die Weigerung des Patienten, die Einwilligung zu unterschreiben (11,7%). Alle weiteren Gründe verteilen sich gleichmäßig auf die verschiedenen Kriterien. Deshalb ist der Anteil der ausgeschlossenen Patienten in dieser einarmigen Studie nachvollziehbar: die beiden zuerst genannten Kriterien konnten erst während der Screeningphase bestimmt werden, dadurch generierte Ausschlüsse können nicht als qualitative Mängel der Studie bewertet werden.

Die Multizentrität der Studien, die nachvollziehbare Einschlussrate sowie die überlappenden Patienteneinschlüsse (siehe Abbildung 73) weisen auf einen konsekutiven Patienteneinschluss hin. Eine Selektion von Patienten ist unter diesen Rahmenbedingungen fast unmöglich. Der konsekutive Patienteneinschluss für diese nicht randomisierte, nicht vergleichende interventionelle Studie wird daher als gegeben angesehen.

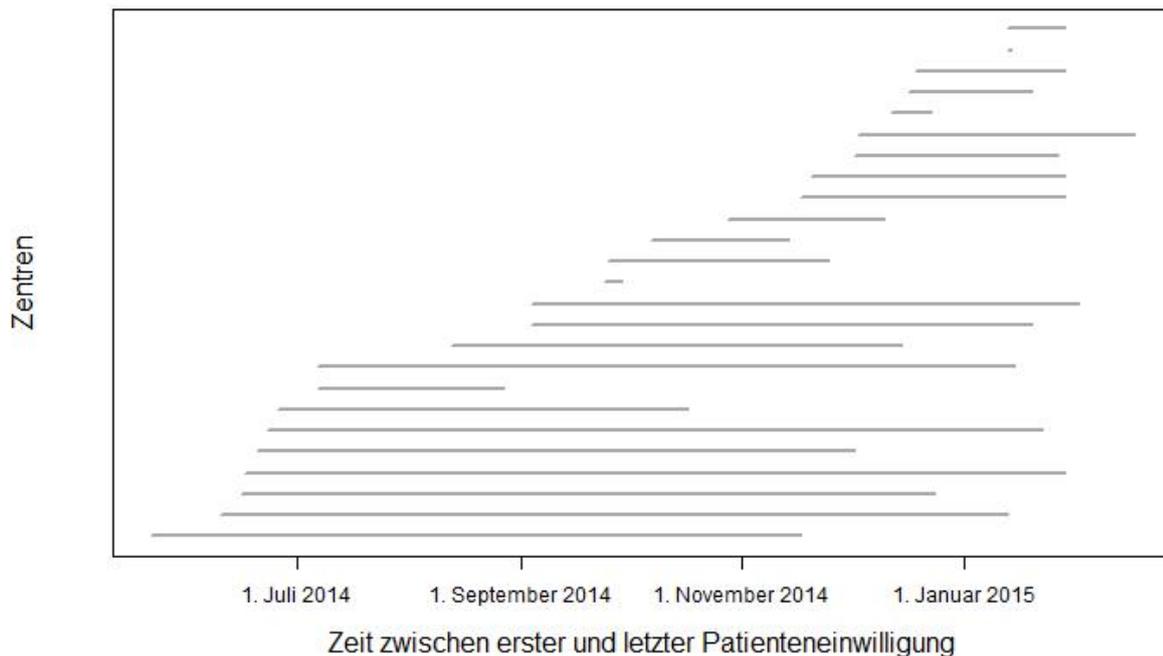


Abbildung 73: Zeitraum des Patienteneinschlusses (Kohorte 1)

Unter Berücksichtigung der drei Prüfkriterien für den konsekutiven Patienteneinschluss wird deutlich, dass es sich bei der Studie IMvigor210 um eine einarmige Studie von hoher Studienqualität handelt. Sie erfüllt alle drei zuvor genannten Aspekte.

(ad 2) A priori definiertes Studienziel

Die Studie weist ein prädefiniertes Studienziel auf, das im entsprechenden Studienprotokoll beschrieben ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

(ad 3) Adäquates statistisches Design

Das statistische Design der Studie wurde prospektiv im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan dargelegt und mit den zuständigen Behörden diskutiert [76].

Zur Datenqualität verweist Roche im Studienprotokoll [40] auf die volle Übereinstimmung mit den *ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice*.

(ad 4) Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Die Studienvisiten, das Behandlungsschema sowie weitere Studienaspekte wurden a priori festgelegt und sind in den Protokollen beschrieben und gemäß Good Clinical Practice geregelt.

Sowohl FDA als auch EMA haben das Studiendesign und –ziel als adäquat für eine Zulassung bewertet. Die erfolgten Zulassungen seitens FDA und EMA sind eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt. Die drei

Kriterien: A priori definiertes Studienziel; adäquates statistisches Design, und durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten sind damit erfüllt.

(ad 5) Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II-Studien und (ad 6) IRF-Bewertung bei Endpunkten mit bewertender Komponente

In der vorliegenden Phase II-Studie wurden die patientenrelevanten Endpunkte OS, Verträglichkeit, ORR, DOR und PFS dargestellt. Dabei ist wegen des einarmigen Designs zwischen stärker belastbaren und weniger belastbaren Endpunkten zu unterscheiden, insbesondere bezüglich der Einbeziehung von Endpunkten in den historischen Vergleich.

Gesamtüberleben

Der Endpunkt OS ist sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns [79].

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den klinischen Endpunkten, die unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden können. Gemäß FDA ist dieser Endpunkt universell akzeptiert, da er ein direktes Maß des Nutzens der Therapie darstellt, das leicht und präzise zu messen ist [79].

In der Studie IMvigor210 wurde das OS als Zeit von der ersten Atezolizumab Gabe bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Somit misst das OS direkt die Mortalität im Zeitraum der klinischen Studie und ist unmittelbar patientenrelevant.

Um für diesen patientenrelevanten und belastbaren Endpunkt eine Effektschätzung gegenüber einer Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurde über die Erhebung der Studie hinaus ein historischer Vergleich durchgeführt.

Verträglichkeit

Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab der ersten Atezolizumab-Gabe bis 30 Tage nach letzter Atezolizumab-Gabe. Im Rahmen des historischen Vergleichs wurden fast ausnahmslos UE der CTCAE Grade 3-4 überprüft. Für UE \geq Grad 3 und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials und wird für UE \geq Grad 3 und SUE als niedrig eingestuft. Die einzige Ausnahme besteht in der Auswertung des unerwünschten Ereignisses Alopezie, für das nur die CTCAE Grade 1-2 existieren. Alopezie ist ein sehr belastbarer Verträglichkeitsendpunkt, da er nach objektiven Gesichtspunkten gemessen wird.

Damit sind die Verträglichkeitsendpunkte auch in diesem einarmigen Studiensetting patientenrelevant und belastbar interpretierbar. Auch für diesen Endpunkt wurde ein historischer Vergleich durchgeführt, um eine Effektschätzung gegenüber einer Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Weniger belastbar und geeignet für historische Vergleiche sind bei einarmigen Studien Endpunkte, die auf einem Assessment des Tumors durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Boards beruhen (ORR, DOR, PFS).

Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Bewertung der Endpunkte ORR, DOR und PFS beruht auf der Beurteilung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfarzte und/oder unabhängige Review-Facilities (IRF) mit evtl. studienspezifischen Adaptionen. Ein Vergleich dieser Endpunkte zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT auf Basis von publizierten Daten ist nicht adäquat, weil die Kriterien für die Bewertung der zugrunde liegenden Befunde in den Publikationen nicht hinreichend beschrieben werden und darauf beruhende Unterschiede bei der Erhebung dieser Endpunkte nicht beurteilt werden können.

Deswegen wurde auf die Einbeziehung bildgebungsbasierter Wirksamkeitsendpunkte im historischen Vergleich verzichtet.

Fazit

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit OS und Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können und über die Beschreibung eines über die eigentlichen Studiendaten hinausgehenden Kontextes (historischer Vergleich) auch als Effekte interpretierbar sind.

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.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Herleitung des Zusatznutzens

Wie im Modul 3B dieses Dossiers erläutert wird, ist der therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet hoch. Der therapeutische Standard – die Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin – sorgt lediglich für einen moderaten Zugewinn an Gesamtüberlebenszeit gegenüber Best Supportive Care bei gleichzeitig beträchtlicher Toxizität. Daher ist die Einführung effektiver und gleichzeitig verträglicher, innovativer Behandlungsoptionen für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Cisplatin-basierte Erstlinienbehandlung nicht geeignet sind, dringend geboten. Die Krebsimmuntherapie mit dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab stellt eine solche Innovation dar.

Die Behandlung mit Atezolizumab wurde im zu bewertenden Anwendungsgebiet bislang im Rahmen der Kohorte 1 der einarmigen Phase II-Studie IMvigor210 untersucht.

Methodisch erfolgte die Bewertung von Atezolizumab gegenüber der zVT, der Kombinationschemotherapie Carbo/Gem, auf der Basis eines historischen Vergleichs der Ergebnisse von IMvigor210 mit Studien, in denen die Patienten mit Carbo/Gem behandelt wurden.

Die für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Dossier relevante Hauptanalyse vergleicht die Ergebnisse der Studie IMvigor210 mit denen von fünf prospektiven klinischen Studien, deren Studienpopulation mit dem Anwendungsgebiet von Atezolizumab übereinstimmt, d. h. in denen die Patienten mit Carbo/Gem behandelt wurden, die explizit nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung in Frage kamen.

Zur Bewertung wurden alle in der Studie IMvigor210 sowie in mindestens einer der Vergleichsstudien methodisch ausreichend und in notwendiger Detailtiefe berichteten Endpunkte aus den patientenrelevanten Domänen Mortalität und Verträglichkeit herangezogen, da in diesen Domänen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auch bei einarmigen Studien niedrig ist.

Eine vergleichende Betrachtung der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität war nicht möglich, da in IMvigor210 aufgrund des einarmigen Designs und dem damit einhergehenden fehlenden Vergleich zu einer anderen Therapie auf die Erhebung dieses Endpunkts verzichtet wurde. Ergebnisse zur Lebensqualität sind bei einarmigen Studien aufgrund der subjektiven Einschätzung durch den Patienten bei gleichzeitiger Kenntnis der geplanten bzw. durchgeführten Therapie stark verzerrt. Selbst bei Vorliegen entsprechender Daten in IMvigor210 wäre kein valider Vergleich der Lebensqualität gegenüber einer Chemotherapie mit Carbo/Gem möglich gewesen:

- Daten zur Lebensqualität wurden nur in zwei der fünf in die Auswertung einbezogenen Studien der Hauptanalyse des historischen Vergleichs einbezogen [3, 6].
- Die Ergebnisse dieser Studien sind sehr konträr: Während Bamias et al. (2007) [3] von einer Verbesserung im Verlauf der Chemotherapie berichten, wird in der EORTC-Studie von De Santis et al. 2012 [6] lediglich konstatiert, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangs- und den Follow-Up Auswertungen in den zwei Behandlungsarmen bestand, ohne diese Veränderung selbst zu beziffern.
- Bei der Erhebung von Lebensqualitätsdaten ist es besonders wichtig, dass diese standardisiert erhoben werden, also z.B. Erhebungszeitpunkt, -frequenz, -dauer, Rücklaufquoten und die Art sowie Version der jeweiligen Bögen vergleichbar erfasst wurden.
- Nur Bamias et al. (2007) [3] geben konkrete Werte für die Lebensqualität an, allerdings auch nur für zwei Zeitpunkte: Zu Baseline und Behandlungsende. Des Weiteren handelt es sich hier um eine einarmige Studie, ohne die Möglichkeit der Verblindung der Patienten.
- In beiden Studien wurden sinkende Rücklaufquoten der Lebensqualitätsinstrumente berichtet. Informationen zum Ende der Beobachtung lagen bei Bamias et al. (2007) [3] für 73,5% der Patienten vor, bei De Santis et al. (2012) [6] dagegen lediglich für „weniger als 50%“.

Zusammengefasst wäre auch bei Vorliegen entsprechender Daten in IMvigor210 ein Vergleich der Lebensqualität unter Carbo/Gem-Chemotherapie mit der unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab nicht aussagekräftig gewesen.

Da es sich bei IMvigor210 nicht um eine randomisierte vergleichende Studie handelt, kommt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nur die Kategorie „Anhaltspunkt“ in Frage.

In Tabelle 4-80 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT Carbo/Gem für die genannten Endpunkte auf Basis der Hauptanalyse des historischen Vergleichs dargestellt.

Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene im historischen Vergleich, Ergebnisse der Hauptanalyse (Wahrscheinlichkeit für alle Endpunkte: „Anhaltspunkt“)

Endpunkt	Atezolizumab vs. Carbo/Gem Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß
Endpunktkategorie Mortalität		
Gesamtüberleben^a	Linardou et al. (2004) [7], N=56 0,45 [0,30; 0,67], p<0,0001	Erheblich
	De Santis et al. (2012) [6], N=119 0,58 [0,43; 0,80], p<0,001	Erheblich
	Bamias et al. (2007) [3], N=34 0,62 [0,36; 1,04], p=0,072	Kein Zusatznutzen
	Carles et al. (2000) [5], N=17 0,63 [0,31; 1,27], p=0,196	Kein Zusatznutzen
1-Jahres-Überlebensrate ^b	0,58 [0,46; 0,74], p<0,0001	Erheblich
Endpunktkategorie Verträglichkeit – signifikante Unterschiede		
Unerwünschte Ereignisse Grad ≥3 auf PT-Ebene		
Behandlungsabbruch wegen UE	0,46 [0,22; 0,95], p<0,05	Gering
Alopezie Grad 1/2 ^c	0,04 [0,00; 0,60], p<0,05	Beträchtlich
Anämie	0,28 [0,12; 0,67], p<0,01	Erheblich
Granulozytopenie	0,02 [0,00; 0,30], p<0,01	Erheblich^d
Leukopenie	0,01 [0,00; 0,15], p<0,001	Erheblich^d
Neutropenie	0,01 [0,00; 0,17], p<0,01	Erheblich^d
Thrombozytopenie	0,01 [0,00; 0,20], p<0,01	Erheblich^d
^a Einzelvergleiche; ^b gepoolte Analyse; ^c maximal Grad 2 möglich ^d ‚dramatischer Effekt‘ nach den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers		

Gesamtüberleben (Mortalität)*Ergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens aus IMvigor210*

Unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab lag zum Zeitpunkt des letzten für das vorliegende Dossier ausgewerteten Datenschnitts von IMvigor210 die mediane Überlebenszeit bei 15,9 Monaten (95%-KI: [10,4; n. e.]). Dieses OS liegt um ca. 6 Monate (bzw. 60%) erheblich über Werten, die unter der Chemotherapie mit Carbo/Gem zu erwarten

sind [24]. Diese Daten zeigen, dass Patienten, die auf die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab ansprechen, nachhaltig von dieser Behandlung profitieren.

Bezüglich des OS gab es in IMvigor210 keine relevanten Subgruppeneffekte; insbesondere übte die PD-L1-Expression auf den Immunzellen im Tumormilieu keinen Einfluss auf das OS unter der Therapie mit Atezolizumab aus.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

In der Zielpopulation von Atezolizumab (Patienten die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie in Frage kommen) wurde eine Verbesserung des OS, wie sie in IMvigor210 gezeigt werden konnte, unter Carbo/Gem bisher noch nicht beobachtet.

Die HR für den Endpunkt OS lagen in der Hauptanalyse des historischen Vergleichs in einem engen Intervall von 0,45 bis 0,63, was die Vorteile von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem bzgl. dieses Endpunkts in der Zielpopulation stützt. In allen vier Einzelvergleichen lagen die HR deutlich unter 1, und zwei der Vergleiche zeigten signifikante Ergebnisse [6, 7]. Ein positives Ergebnis (signifikante HR von 0,58) lag insbesondere im Vergleich von Atezolizumab gegenüber der EORTC-Studie von De Santis et al. 2012 [6] vor, einer Phase-III Studie mit der größten Patientenzahl und dem höchsten Evidenzlevel unter den in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien.

Auch der gepoolte Vergleich der 1-Jahres-Überlebensraten ergab mit RR von 0,58 [0,46; 0,74] signifikante Vorteile der Kategorie „erheblich“ für Atezolizumab.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse zum OS unter der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem sehr überzeugend und würden eine Einstufung des Effekts als erheblich erlauben. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Effektschätzung ist **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gerechtfertigt.

Verbesserung der Verträglichkeit

Ergebnisse der Verträglichkeit aus IMvigor210

Die in IMvigor210 beobachteten Inzidenzen der Gesamt-UE, SUE, UE \geq Grad 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie wie Carbo/Gem. Im Übrigen entsprechen sie den für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden Inzidenzen und den Ergebnissen von Studien zur Anwendung von Atezolizumab in anderen Indikationen [25-28]. UE, die im Zusammenhang mit der Krebsimmuntherapie stehen, traten in IMvigor210 mit den für eine Krebsimmuntherapie zu erwartenden Inzidenzen auf. Die hier beobachteten Inzidenzen einzelner spezifischer Verträglichkeitspunkte entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind vergleichbar mit den bislang durchgeführten randomisierten kontrollierten mehrarmigen Studien wie z.B. der Studie GO28915 (OAK, Indikation NSCLC) [28]. In der Studie IMvigor210 sind keine neuen, bislang nicht bekannten, Nebenwirkungen

aufgetreten. Insgesamt entsprechen die unter der Behandlung mit Atezolizumab in dieser Studie aufgetretenen UE dem bekannt guten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs.

Historischer Vergleich mit der zVT Carbo/Gem

In den berichteten Verträglichkeitsendpunkten fand sich ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem. Die Behandlung wurde nur etwa halb so häufig wegen eines UE abgebrochen (signifikanter Unterschied in der Hauptanalyse). Ausnahmslos alle signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit fielen zugunsten der Atezolizumab-Therapie aus. Klasseneffekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrates (blutbildendes Knochenmark, Haarwurzeln) waren unter der Krebsimmuntherapie überhaupt nicht zu beobachten. Besonders stark ausgeprägt waren bei diesen Klasseneffekten die Unterschiede bezüglich der Zeichen von Hämatoxizität. Hier lagen jeweils Effekte mit einer Hazard Ratio unter 0,1 bei einem Signifikanzniveau <1% vor (= dramatische Effekte gemäß IQWiG Methodenpapier [29]). Ebenfalls stark ausgeprägt war der Effekt in Bezug auf die Alopezie mit einer Hazard Ratio von 0,04 bei einem p-Wert von 0,0203. Insgesamt zeigt auch der historische Vergleich das bekannte, deutlich bessere Verträglichkeitsprofil der Atezolizumabtherapie gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem.

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem einen geringen Zusatznutzen bezüglich des Behandlungsabbruchs wegen eines UE und einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der nicht vorhandenen hämatotoxischen Nebenwirkungen und deutlich weniger häufigen Alopezie. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials historischer Vergleiche ergibt sich in der ***Domäne Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich aber erheblichen Zusatznutzen*** der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem.

Zusatznutzen von Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind

Aus den genannten Vorteilen ergibt sich ein klinisch relevanter Zusatznutzen für die gesamte Population von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind.

Die Daten aus IMvigor210 zeigen außerordentlich gute Ergebnisse bzgl. des OS von Patienten unter Atezolizumabtherapie, die sich im historischen Vergleich durch deutliche Hinweise auf ein verlängertes OS bestätigen. Dies gilt insbesondere im Vergleich zur Carbo/Gem-Studie mit dem größten Patientenkollektiv (EORTC-Studie 30986 [6]). Des Weiteren zeigt sich in der Studie IMvigor210, dass ein Ansprechen auf die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab bei vielen Patienten langanhaltend ist.

Gleichzeitig ist die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab deutlich besser verträglich als die Chemotherapie mit Carbo/Gem, die den gegenwärtigen therapeutischen Standard darstellt. Typische Effekte der Chemotherapie auf Zellpopulationen mit hoher Teilungsrates wie

Haarwurzeln und blutbildendes Knochenmark kommen nicht vor, und die Krebsimmuntherapie-typischen Nebenwirkungen sind überwiegend leicht und gut kontrollierbar, was sich unter anderem in der signifikant niedrigeren Abbruchrate der Therapie wegen UE manifestiert. Stark bis dramatisch ausgeprägte Effekte im historischen Vergleich bezüglich der Alopezie und der hämatotoxischen Nebenwirkungen erlauben die Ableitung eines klinisch relevanten Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit.

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie mit Carbo/Gem aus folgenden Ergebnissen ab:

- OS mit deutlichen Vorteilen, die **einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** begründen
- Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich aber erheblichen Zusatznutzen** bezüglich der Verhinderung von UE

Insgesamt ergibt sich für die gesamte Zielpopulation unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind	Nicht quantifizierbar

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.

Die verfügbare Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zVT basiert auf der einarmigen prospektiven klinischen Studie IMvigor210. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, weshalb ein historischer (nicht-adjustierter indirekter) Vergleich vorgenommen wurde.

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.

Derzeit liegt für den zu bewertenden Wirkstoff im gegenständlichen Anwendungsgebiet die einarmige Interventionsstudie IMvigor210 vor. Atezolizumab wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMA aufgrund des überzeugenden Wirksamkeits-/Sicherheits-Profiles schon auf Basis der Phase II-Studie IMvigor210 zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC zugelassen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind. Die Zulassung auf Basis einer einarmigen Interventionsstudie ist gerechtfertigt, da in diesem Anwendungsgebiet seit geraumer Zeit ein erheblicher Bedarf für besser wirksame und verträglichere Therapien besteht, und die Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich mit dem aktuellen Therapiestandard eine deutliche Verbesserung darstellt.

Auf Basis der einarmigen IMvigor210-Studie alleine ist es aus methodischen Gründen nicht möglich, einen Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT auf höchster Evidenzstufe (randomisierte kontrollierte Studien) zu führen. Zudem ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator infolge des einarmigen Studiendesigns der IMvigor210-Studie nicht durchführbar. Um dennoch eine valide Aussage zum medizinischen Zusatznutzen zu treffen, wurden unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Evidenz historische Vergleiche mit klinischen Studien zur zVT durchgeführt.

Die Größenordnung der im vorliegenden Dossier nachgewiesenen Überlegenheit von Atezolizumab gegenüber der zVT liegt in einem Bereich, der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist. Aus diesem Grund ist es in der frühen Nutzenbewertung gerechtfertigt, auch auf solche Studien in der Bewertung zurückzugreifen, die aufgrund ihres Designs eine höhere Ergebnisunsicherheit aufweisen [29].

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

"Nicht zutreffend".

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Datenquellen
<i>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab</i>	
IMvigor210	Studienbericht: [19] Statistische Zusatzanalysen (Kohorte 1) [59] Registereintrag: [53-55]
<i>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo/Gem</i>	
Studien der Hauptanalyse	
Bamias 2007	Publikation: [3]
Bellmunt 2001	Publikation: [4]
Carles 2000	Publikation: [5]
De Santis 2012	Publikation: [6] Registereintrag: [60]
Linardou 2004	Publikation: [7]
Zusätzliche Studien der Sensitivitätsanalyse	
Baitar 2011	Publikation: [9]
Bamias 2006	Publikation: [10]
Dogliotti 2007	Publikation: [11]
Helke 2006	Publikation: [12]
Nogué-Aliguer 2003	Publikation: [13]
Shannon 2001	Publikation: [14]

Studie	Datenquellen
Xu 2007	Publikation: [15] Registereintrag: [61]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-129 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. [Aufgerufen am: 01.09.2017]. 2015
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-078 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms. [Aufgerufen am: 01.09.2017]. 2016
3. Bamias, A., Lainakis, G., Kastritis, E., Antoniou, N., Alivizatos, G. et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology* 2007; 73(5-6): 290-7.
4. Bellmunt, J., de Wit, R., Albanell, J., Baselga, J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2212-5.
5. Carles, J., Nogue, M., Domenech, M., Perez, C., Saigi, E. et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59(1): 24-7.
6. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J. M., Leahy, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 191-9.
7. Linardou, H., Aravantinos, G., Efstathiou, E., Kalofonos, C., Anagnostopoulos, A. et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those

unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3): 479-84.

8. Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2432-8.

9. Baitar, A., De Vos, M., Vandebroek, A., Schrijvers, D. Carboplatin and gemcitabine in patients with advanced and/or metastatic urothelial cancers: A phase II study. *Journal of Geriatric Oncology* 2011; 2(1): 31-35.

10. Bamias, A., Mouloupoulos, L. A., Koutras, A., Aravantinos, G., Fountzilas, G. et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006; 106(2): 297-303.

11. Dogliotti, L., Carteni, G., Siena, S., Bertetto, O., Martoni, A. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007; 52(1): 134-41.

12. Helke, C., May, M., Hoschke, B. [Gemcitabine and carboplatin chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma in regard to patients with impaired renal function]. *Aktuelle Urol* 2006; 37(5): 363-8.

13. Nogue-Aliguer, M., Carles, J., Arrivi, A., Juan, O., Alonso, L. et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003; 97(9): 2180-6.

14. Shannon, C., Crombie, C., Brooks, A., Lau, H., Drummond, M. et al. Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. *Ann Oncol* 2001; 12(7): 947-52.

15. Xu, N., Zhang, X. C., Xiong, J. P., Fang, W. J., Yu, L. F. et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer* 2007; 7: 98.

16. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU),

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (IABC). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1 – November 2016, AWMF-Registernummer: 032/038OL. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, [Aufgerufen am: 4.7.2017]. 2016

17. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., Group, C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010; 8: 18.

18. Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-6.

19. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report – GO29293 – A phase II, multicenter, single-arm study of MPDL3280A in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. Report No. 1067870. DCO: 14 September 2015. March 2016.

20. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report – GO29293 – A phase II, multicenter, single-arm study of MPDL3280A in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. Report No. 1065272. DCO: 05.05.2015. December 2015.

21. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report for Study IMvigor 210 (GO29293). Research Report 1070681. DCO: 14 March 2016. 21 October 2016.

22. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report for Study IMvigor 210. Research Report No. 1073475. DCO: 04 Juli 2016. 28 November 2016.

23. Rosenberg, J. E., Hoffman-Censits, J., Powles, T., van der Heijden, M. S., Balar, A. V. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031): 1909-20.

24. Yates, D. R., Roupret, M. Comparing how significantly the pharmacological treatment of genitourinary cancer in a non-curative setting affects endpoints of survival or response. *World J Urol* 2013; 31(1): 117-25.

25. De Velasco, G., Je, Y., Bosse, D., Awad, M. M., Ott, P. A. et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(4): 312-318.

26. Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., Kowanetz, M., Vansteenkiste, J. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-46.
27. Nishijima, T. F., Shachar, S. S., Nyrop, K. A., Muss, H. B. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist* 2017; 22(4): 470-479.
28. Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255-265.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 10.08.2017]. 2017.
30. Roche Registration Limited. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab). Stand: September 2017. [Aufgerufen am: 25.09.2017].
31. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 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.
32. Glanville, J. M., Duffy, S., McCool, R., Varley, D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-83.
33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Positionspapier [online]. Stand: 04.2016. URL: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/Positionspapier_AWMF_DGHO_Subgruppen.pdf [Zugriff: 04.08.2017]. 2016.
34. Pazdur, R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 19-21.
35. Giannatempo, P., Pond, G. R., Sonpavde, G., Raggi, D., Naik, G. et al. The Impact of Adding Taxanes to Gemcitabine and Platinum Chemotherapy for the First-Line Therapy of

Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69(4): 624-33.

36. Necchi, A., Sonpavde, G., Lo Vullo, S., Giardiello, D., Bamias, A. et al. Nomogram-based Prediction of Overall Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Eur Urol* 2017; 71(2): 281-289.

37. Niegisch, G., Lorch, A., Albers, P. Chemotherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase - Update 2012. *Aktuelle Urol* 2012; 43(6): 412-9.

38. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) [online]. Stand: 12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff: 04.08.2017]. 2012.

39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf> [Zugriff: 04.08.2017]. 2010.

40. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study Of Atezolizumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. Protocol Number: GO29293, Version 8, Date Final: 31 Oct 2016.

41. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. Stand: 04.05.2017. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [Zugriff: 28.08.2017]. 2017.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>, [Aufgerufen am: 04.08.2017]. 2014

43. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf, [Aufgerufen am: 31.5.2017]. 2015

44. Apolo, A. B., Ostrovnaya, I., Halabi, S., Iasonos, A., Philips, G. K. et al. Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(7): 499-503.
45. Bajorin, D. F., Dodd, P. M., Mazumdar, M., Fazzari, M., McCaffrey, J. A. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3173-81.
46. Galsky, M. D., Moshier, E., Krege, S., Lin, C. C., Hahn, N. et al. Nomogram for predicting survival in patients with unresectable and/or metastatic urothelial cancer who are treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2013; 119(16): 3012-9.
47. Taguchi, S., Nakagawa, T., Uemura, Y., Matsumoto, A., Nagase, Y. et al. Validation of major prognostic models for metastatic urothelial carcinoma using a multi-institutional cohort of the real world. *World J Urol* 2016; 34(2): 163-71.
48. Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 211-4.
49. Hackshaw, A. Statistical Formulae for Calculating Some 95% Confidence Intervals. *A Concise Guide to Clinical Trials*. Wiley-Blackwell. 2009: 205-207.
50. Altman, D. G., Bland, J. M. How to obtain the P value from a confidence interval. *Bmj* 2011; 343: d2304.
51. Sweeting, M. J., Sutton, A. J., Lambert, P. C. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med* 2004; 23(9): 1351-75.
52. Viechtbauer, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010; 36(3): 1-48.
53. ClinicalTrials.gov; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1); (NCT02951767, GO29293 (Cohort 1), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].
54. WHO ICTRP; A phase II, multicenter, single-arm study of MPDL3280a in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer (EUCTR2013-005486-39-DE); [Last Updated: 7 November 2016].

55. EU Clinical Trials Register; A Phase II, Multicenter, Single Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial bladder Cancer; (2013-005486-39); [Last Updated: 7 November 2016].
56. PharmNet.Bund; 2013-005486-39 A Phase II, Multicenter, Single Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelialbladder Cancer; (2013-005486-39); [Last Updated: 13.07.2017].
57. Balar, A. V., Galsky, M. D., Rosenberg, J. E., Powles, T., Petrylak, D. P. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76.
58. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J. M., Leahy, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5634-9.
59. F. Hoffmann-La Roche Ltd; Statistische Zusatzanalysen - IMvigor210 - Kohorte 1; [Last Updated: 25.08.2017].
60. ClinicalTrials.gov; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium; (NCT00014274, EORTC-30986, EORTC-GU-30986); [Last Updated: June 11, 2013].
61. WHO ICTRP; A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium; (ISRCTN88259320); [Last Updated: 13 January 2015].
62. Green, D. A., Rink, M., Xylinas, E., Matin, S. F., Stenzl, A. et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol* 2013; 189(4): 1214-21.
63. Buti, S., Ciccarese, C., Zanoni, D., Santoni, M., Modena, A. et al. Prognostic and predictive factors in patients treated with chemotherapy for advanced urothelial cancer: where do we stand? *Future Oncology* 2015; 11(1): 107-119.
64. Lughezzani, G., Burger, M., Margulis, V., Matin, S. F., Novara, G. et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012; 62(1): 100-14.

65. Rouprêt, M., Babjuk, M., Compérat, E., Zigeuner, R., Sylvester, R. J. et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 2013; 63(6): 1059-71.
66. Rouprêt, M., Babjuk, M., Compérat, E., Zigeuner, R., Sylvester, R. J. et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68(5): 868-79.
67. Niegisch, G., Gerullis, H., Lin, S.-W., Pavlova, J., Gondos, A. et al. Real-world survival outcomes in patients with advanced urothelial cancer in Germany. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Annual Meeting; Madrid 2017.
68. Pritchard, E. R., Waddell, J. A., Solimando, D. A., Jr. Gemcitabine and Carboplatin (renally dosed) regimen for bladder cancer. *Hosp Pharm* 2015; 50(2): 103-7.
69. Green, M. R. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 10): 32-5.
70. Martin, C., Pollera, C. F. Gemcitabine: safety profile unaffected by starting dose. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16(1): 9-18.
71. Pollera, C. F., Ceribelli, A., Crecco, M., Calabresi, F. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994; 5(2): 182-4.
72. Mitsuzuka, K., Yamashita, S., Namiki, S., Yamada, S., Sato, K. et al. Low-dose maintenance gemcitabine-carboplatin chemotherapy could be an alternative to continuous standard chemotherapy for patients with metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2014; 21(11): 1114-9.
73. Glasziou, P., Chalmers, I., Rawlins, M., McCulloch, P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Bmj* 2007; 334(7589): 349-51.
74. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A. et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-6.
75. IQWiG. Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2014

76. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Statistical Analysis Plan. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study Of Atezolizumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. Version 1, 05 Jun 2015.
77. Roche Pharma AG; Operationalisierung der historischen Vergleiche - Verträglichkeit; [Last Updated: 23.05.2017].
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf [Zugriff: 28.08.2017]. 2017.
79. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [online]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Zugriff: 10.08.2017]. 2007.
80. Patel, R., Bock, M., Polotti, C. F., Elsamra, S. Pharmacokinetic drug evaluation of atezolizumab for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2017; 13(2): 225-232.
81. Inman, B. A., Longo, T. A., Ramalingam, S., Harrison, M. R. Atezolizumab: A PD-L1-Blocking Antibody for Bladder Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(8): 1886-1890.
82. Inoue, Y., Osman, M., Suda, T., Sugimura, H. PD-L1 copy number gains: A predictive biomarker for PD-1/PD-L1 blockade therapy? *Translational Cancer Research* 2016; 5: S199-S202.
83. Snyder, A., Nathanson, T., Funt, S. A., Ahuja, A., Buros Novik, J. et al. Contribution of systemic and somatic factors to clinical response and resistance to PD-L1 blockade in urothelial cancer: An exploratory multi-omic analysis. *PLoS Med* 2017; 14(5): e1002309.
84. Stroh, M., Winter, H., Marchand, M., Claret, L., Eppler, S. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atezolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102(2): 305-312.
85. Auvray, M., Elaidi, R., Ozguroglu, M., Guven, S., Gauthier, H. et al. Prognostic Value of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Metastatic Urothelial Carcinoma Patients Treated With First-line Chemotherapy: A Large Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(3): e469-e476.

86. Bamias, A., Efstathiou, E., Moulopoulos, L., Gika, D., Hamilos, G. et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Annals of oncology* 2005; 16(2): 307-313.
87. Hoffer, L. J., Robitaille, L., Zakarian, R., Melnychuk, D., Kavan, P. et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. *PLoS One* 2015; 10(4): e0120228.
88. Hoschke, B., May, M., Seehafer, M., Helke, C. Our experience with 23 consecutive patients on gemcitabine/carboplatin chemotherapy for treatment of metastasized transitional cell carcinoma of the urothelium. *Int J Urol* 2004; 11(7): 461-6.
89. Hudson, E., Lester, J. F. Gemcitabine and carboplatin in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelium: a single centre experience and review of the literature. *European journal of cancer care* 2010; 19(3): 324-8.
90. Kim, Y. R., Lee, J. L., You, D., Jeong, I. G., Song, C. et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(1): 141-53.
91. Laurent, M., Brureau, L., Demery, M. E., Flechon, A., Thuaut, A. L. et al. Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urol Oncol* 2017; 35(1): 34 e9-34 e16.
92. Oudard, S., Culine, S., Vano, Y., Goldwasser, F., Theodore, C. et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. *Eur J Cancer* 2015; 51(1): 45-54.
93. Park, J. H., Lee, S. W., Kim, H. S., Kang, S. G., Ko, Y. H. et al. Combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in elderly patients or those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(4): 1033-9.
94. Sumiyoshi, T., Matsumoto, K., Utsunomiya, N., Segawa, T., Muguruma, K. et al. [Gemcitabine and cisplatin (GC) or gemcitabine and carboplatin (GCarbo) in patients with metastatic urothelial cancer]. *Hinyokika Kyo* 2013; 59(1): 1-6.

95. Herbst, R. S., Soria, J. C., Kowanetz, M., Fine, G. D., Hamid, O. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515(7528): 563-7.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [31]– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	203°
S2	MESH.EXACT("Carcinoma, Transitional Cell")	17112*
S3	MESH.EXACT("Urinary Bladder Neoplasms")	48472*
S4	MESH.EXACT("Ureteral Neoplasms")	4344°
S5	MESH.EXACT("Urethral Neoplasms")	2408°
S6	MESH.EXACT("Urologic Neoplasms")	3974°
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Pelvis") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2802°
S8	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	30328*
S9	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	50042*
S10	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	7701*
S11	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	22737*
S12	s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11	100739*
S13	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	947816*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasm Metastasis")	177464*
S15	qu("secondary")	141840*
S16	s13 or s14 or s15	1032265*
S17	s1 and s12 and s16	49°
S18	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	436913*
S19	ti,ab,su(randomized)	544771*
S20	ti,ab,su(placebo)	200653*
S21	s18 or s19 or s20	789382*
S22	s17 and s21	1°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.
 ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [31]– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	1095°
S2	EMB.EXACT("atezolizumab")	780°
S3	EMB.EXACT("mpdl 3280a")	284°
S4	s1 or s2 or s3	1095°
S5	EMB.EXACT("transitional cell carcinoma")	23066*
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("urethra tumor")	2218°
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")	4152°
S8	EMB.EXACT("urinary tract cancer") OR EMB.EXACT("urinary tract tumor") OR EMB.EXACT("urinary tract carcinoma")	6685*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("bladder cancer") OR EMB.EXACT("bladder tumor")	77108*
S10	EMB.EXACT("kidney pelvis tumor") OR EMB.EXACT("kidney pelvis carcinoma") OR EMB.EXACT("kidney pelvis cancer")	1952°
S11	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	42475*
S12	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	69257*
S13	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	11033*
S14	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	41354*
S15	s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14	153073*
S16	ti,ab(metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1357512*
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("metastasis")	565481*
S18	EMB.EXACT("advanced cancer")	67843*
S19	s16 or s17 or s18	1483811*

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

S20	s4 and s15 and s19	189°
S21	ti,ab(random*)	1209243*
S22	ti,ab,su(placebo*)	401417*
S23	ti,ab(double p/0 blind*)	182588*
S24	s21 or s22 or s23	1453572*
S25	s20 and s24	25°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED))	
Suchoberfläche	Cochrane (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/)	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Es wurde keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	ATEZOLIZUMAB or MPDL3280A or "MPDL 3280A" or RG7446 or "RG 7446" or RO5541267 or "RO 5541267" or "1422185 06 5" or "1380723 44 3" or TECENTRIQ or "52CMI0WC3Y"	71
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] this term only	449
#3	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] this term only	1210
#4	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] this term only	12
#5	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] this term only	2
#6	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] this term only	65
#7	MeSH descriptor: [Kidney Pelvis] explode all trees	86
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	61680
#9	#7 and #8	0
#10	urothel* or urinary or transitional cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31458
#11	bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8889
#12	urethr* or ureter* or renal pelvis or kidney pelvis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4868
#13	#10 or #11 or #12	36983
#14	cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumor* or neoplasm* or malignan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134893
#15	#13 and #14	5995
#16	UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2452

#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #15 or #16	8258
#18	#1 and #17	16

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**Recherche für Atezolizumab**

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	203°
S2	MESH.EXACT("Carcinoma, Transitional Cell")	17112*
S3	MESH.EXACT("Urinary Bladder Neoplasms")	48472*
S4	MESH.EXACT("Ureteral Neoplasms")	4344°
S5	MESH.EXACT("Urethral Neoplasms")	2408°
S6	MESH.EXACT("Urologic Neoplasms")	3974°
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Pelvis") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2802°
S8	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	30328*
S9	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	50042*
S10	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	7701*
S11	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	22737*
S12	s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11	100739*
S13	ti,ab(metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	947816*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasm Metastasis")	177464*
S15	qu("secondary")	141840*
S16	s13 or s14 or s15	1032265*
S17	s1 and s12 and s16	49°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(Tecentriq* or atezolizumab* or MPDL3280a or MPDL p/0 3280a or RG7446 or RG p/0 7446 or ro5541267 or ro p/0 5541267 or "1422185-06-5" or "1380723-44-3" or "52CMI0WC3Y")	1095°
S2	EMB.EXACT("atezolizumab")	780°
S3	EMB.EXACT("mpdl 3280a")	284°
S4	s1 or s2 or s3	1095°
S5	EMB.EXACT("transitional cell carcinoma")	23066*
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("urethra tumor")	2218°
S7	EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")	4152°
S8	EMB.EXACT("urinary tract cancer") OR EMB.EXACT("urinary tract tumor") OR EMB.EXACT("urinary tract carcinoma")	6685*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("bladder cancer") OR EMB.EXACT("bladder tumor")	77108*
S10	EMB.EXACT("kidney pelvis tumor") OR EMB.EXACT("kidney pelvis carcinoma") OR EMB.EXACT("kidney pelvis cancer")	1952°
S11	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	42475*
S12	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	69257*
S13	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	11033*
S14	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	41354*
S15	s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14	153073*
S16	ti,ab((metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1357512*
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("metastasis")	565481*
S18	EMB.EXACT("advanced cancer")	67843*
S19	s16 or s17 or s18	1483811*
S20	s4 and s15 and s19	189°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED))	
Suchoberfläche	Cochrane (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/)	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Es wurde keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	ATEZOLIZUMAB or MPDL3280A or "MPDL 3280A" or RG7446 or "RG 7446" or RO5541267 or "RO 5541267" or "1422185 06 5" or "1380723 44 3" or TECENTRIQ or "52CMI0WC3Y"	71
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] this term only	449
#3	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] this term only	1210
#4	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] this term only	12
#5	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] this term only	2
#6	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] this term only	65
#7	MeSH descriptor: [Kidney Pelvis] explode all trees	86
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	61680
#9	#7 and #8	0
#10	urothel* or urinary or transitional cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31458
#11	bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8889
#12	urethr* or ureter* or renal pelvis or kidney pelvis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4868
#13	#10 or #11 or #12	36983
#14	cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumor* or neoplasm* or malignan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134893
#15	#13 and #14	5995
#16	UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2452
#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #15 or #16	8258
#18	#1 and #17	16

Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)

Da die Suchstrategien für die Haupt- und Sensitivitätsanalyse identisch sind, werden sie nachfolgend nur einmal dargestellt.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(carboplat* or paraplatin* or *carb* n/5 *platin* or CBDCA or "41575-94-4" or BG3F62OND5)	18913*
S2	MESH.EXACT("Carboplatin")	10279*
S3	s1 or s2	18913*
S4	all(gemcitabin* or gemzar* or DFDC or dFdCyd or *difluorodeoxycytidin* or *difluoro p/4 deoxycytidin* or *deoxy p/4 difluorocytidin* or "95058-81-4" or B76N6SBZ8R or "122111-03-9" or U347PV74IL)	14269*
S5	MESH.EXACT("Deoxycytidine -- analogs & derivatives")	13927*
S6	s4 or s5	18931*
S7	ti,ab((carbo AND gem) or gemcarbo or carbogem)	13°
S8	s3 and s6	1634°
S9	s7 or s8	1635°
S10	MESH.EXACT("Carcinoma, Transitional Cell")	17112*
S11	MESH.EXACT("Urinary Bladder Neoplasms")	48472*
S12	MESH.EXACT("Ureteral Neoplasms")	4344°
S13	MESH.EXACT("Urethral Neoplasms")	2408°
S14	MESH.EXACT("Urologic Neoplasms")	3974°
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Pelvis") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2802°
S16	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	30328*
S17	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	50042*
S18	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	7701*
S19	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	22737*
S20	s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19	100739*
S21	ti,ab(metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0	947816*

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

	confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	
S22	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasm Metastasis")	177464*
S23	qu("secondary")	141840*
S24	s21 or s22 or s23	1032265*
S25	s9 and s20 and s24	181°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(carboplat* or paraplatin* or *carb* n/5 *platin* or CBDCA or "41575-94-4" or BG3F62OND5)	62464*
S2	EMB.EXACT("carboplatin")	56264*
S3	s1 or s2	62464*
S4	all(gemcitabin* or gemzar* or DFDC or dFdCyd or *difluorodeoxycytidin* or *difluoro p/4 deoxycytidin* or *deoxy p/4 difluorocytidin* or "95058-81-4" or B76N6SBZ8R or "122111-03-9" or U347PV74IL)	45994*
S5	EMB.EXACT("gemcitabine")	44771*
S6	s4 or s5	45994*
S7	s3 and s6	12936*
S8	ti,ab((carbo AND gem) or gemcarbo or carbogem)	37°
S9	s7 or s8	12947*
S10	EMB.EXACT("transitional cell carcinoma")	23066*
S11	EMB.EXACT.EXPLODE("urethra tumor")	2218°
S12	EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")	4152°
S13	EMB.EXACT("urinary tract cancer") OR EMB.EXACT("urinary tract tumor") OR EMB.EXACT("urinary tract carcinoma")	6685*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("bladder cancer") OR EMB.EXACT("bladder tumor")	77109*
S15	EMB.EXACT("kidney pelvis tumor") OR EMB.EXACT("kidney pelvis carcinoma") OR EMB.EXACT("kidney pelvis cancer")	1952°
S16	ti,ab((urothel* or urinary or transitional p/0 cell) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	42476*

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

S17	ti,ab(bladder n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	69259*
S18	ti,ab((urethr* or ureter* or renal p/0 pelvis or kidney p/0 pelvis) n/5 (cancer[*1] or *carcinoma[*1] or tumo* or neoplasm* or malignan*))	11035*
S19	ti,ab(UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC)	41355*
S20	s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19	153077*
S21	ti,ab(metasta* or dissemin* or spread or nonorgan p/0 confined or non p/0 organ p/0 confined or unresecta* or nonresecta* or non p/0 resecta* or "not resectable" or inoperable or "not operable" or advanced or stage p/3 IV or stage p/3 4 or T4b or mUBC or mTCC or mUC)	1357584*
S22	EMB.EXACT.EXPLODE("metastasis")	565513*
S23	EMB.EXACT("advanced cancer")	67843*
S24	s21 or s22 or s23	1483884*
S25	s9 and s20 and s24	920°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED))	
Suchoberfläche	Cochrane (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/)	
Datum der Suche	05.07.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Es wurde keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	carboplat* or paraplatin* or CBDCA or "41575-94-4" or BG3F62OND5	4026
#2	carbo* and platin*	913
#3	MeSH descriptor: [Carboplatin] this term only	1173
#4	#1 or #2 or #3	4078
#5	gemcitabin* or gemzar* or DFDC or dFdCyd or "95058-81-4" or B76N6SBZ8R or "122111-03-9" or U347PV74IL	3006
#6	MeSH descriptor: [Deoxycytidine] this term only and with qualifier(s): [Analog & derivatives - AA]	1466
#7	#5 or #6	3650
#8	#4 and #7	668
#9	carbo and gem	11
#10	gemcarbo or carbogem	2

#11	#8 or #9 or #10	669
#12	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] this term only	449
#13	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] this term only	1210
#14	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] this term only	12
#15	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] this term only	2
#16	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] this term only	65
#17	MeSH descriptor: [Kidney Pelvis] explode all trees	86
#18	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	61680
#19	#17 and #18	0
#20	urothel* or urinary or transitional cell or bladder or urethr* or ureter* or renal pelvis or kidney pelvis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36983
#21	cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumo* or neoplasm* or malignan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134893
#22	#20 and #21	5995
#23	UBC or TCC or UC or mUBC or mTCC or mUC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2452
#24	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #22 or #23	8258
#25	#11 and #24	51

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister:	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	13.07.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	Tecentriq	153
2	atezolizumab	153
3	RG7446	153
4	RG-7446	153
5	MPDL3280a	153
6	MPDL-3280a	153
7	Ro5541267	32
8	Ro-5541267	32
9	1380723-44-3	0
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR RG-7446 OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR Ro5541267 OR Ro-5541267	153*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	13.07.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	Tecentriq	13
2	atezolizumab	144
3	RG7446	0
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	67
6	MPDL-3280a	1
7	Ro5541267	15
8	Ro-5541267	0
9	1380723-44-3	2
10	Tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR Ro5541267 OR 1380723-44-3	165*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	EU clinical trials register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	13.07.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	Tecentriq	5
2	atezolizumab	44
3	RG7446	1
4	RG-7446	0
5	MPDL3280a	38
6	MPDL-3280a	0
7	Ro5541267	37
8	Ro-5541267	0
9	1380723-44-3	4
10	Tecentriq OR atezolizumab OR RG7446 OR MPDL3280a OR Ro5541267 OR 1380723-44-3	48*
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 10 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	13.07.2017		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
1	(FT=?Tecentriq? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Tecentriq"?)) OR (ASUINN=?"Tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"Tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"Tecentriq"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	2*
2	(FT=?atezolizumab? OR (MEDPROD:MPCODE=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPNAME=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"atezolizumab"?)) OR (ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
3	(FT=?RG7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG7446"?)) OR (ASUINN=?"RG7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
4	(FT=?RG-7446? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG-7446"?)) OR (ASUINN=?"RG-7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG-7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG-7446"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
5	(FT=?MPDL3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
6	(FT=?MPDL-3280a? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL-3280a"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL-3280a"?)) OR (ASUINN=?"MPDL-3280a"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL-3280a"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL-3280a"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
7	(FT=?Ro5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	26*
8	(FT=?Ro-5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ro-5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ro-5541267"?)) OR (ASUINN=?"Ro-5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"Ro-5541267"? OR ASUODESCNAME=?"Ro-5541267"?)	[Textfelder] / [Product name/code] / [Active substance]	0
9	ASUCASNR=?"1380723-44-3"?	[CAS number]	0
Anzahl Treffer gesamt			29*
* Die Ergebnisse für jede einzelne Strategie wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)			

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

Da die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach RCT mit Atezolizumab keine speziellen Filter oder Suchbegriffe für RCT enthalten, wurden diese auch für die Suche nach weiteren Untersuchungen verwendet. Die Auswertung erfolgte jedoch getrennt und nach anderen Kriterien als bei der Suche nach RCT. Zusätzlich wurde nach Studien mit Gemcitabin in der der Indikation UC gesucht.

Recherche für Studien mit Atezolizumab

Siehe Anhang 4-B1

Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)

Da die Suchstrategien für die Haupt- und Sensitivitätsanalyse identisch sind, werden sie nur einmal dargestellt.

Studienregister:	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	12.07.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	(urothelium OR urothelial OR urinary OR transitional cell OR bladder OR ureter OR urethra OR pelvis OR UBC OR TCC OR UC) AND (gemcitabine OR gemcitabin OR gemzar OR dFdCyd OR DFDC)	230
Die Begriffe "ureteral" und "uretric" bzw. "urethral" werden in clinicaltrials.gov den Begriffen "ureter" bzw. "urethra" zugeordnet und automatisch mit gesucht. Aus diesem Grund wurden sie nicht in die Strategie aufgenommen.		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	12.07.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	gemcitabin* AND urothel* OR gemcitabin* AND urinary OR gemcitabin* AND transitional cell OR gemcitabin* AND bladder OR gemcitabin* AND uret* OR gemcitabin* AND pelvis OR gemcitabin* AND UBC OR gemcitabin* AND TCC OR gemcitabin* AND UC	225*
2	gemzar AND urothel* OR gemzar AND urinary OR gemzar AND transitional cell OR gemzar AND bladder OR gemzar AND uret* OR gemzar AND pelvis OR gemzar AND UBC OR gemzar AND TCC OR gemzar AND UC	223*
3	dFdCyd AND urothel* OR dFdCyd AND urinary OR dFdCyd AND transitional cell OR dFdCyd AND bladder OR dFdCyd AND uret* OR dFdCyd AND pelvis OR dFdCyd AND UBC OR dFdCyd AND TCC OR dFdCyd AND UC	223*
4	DFDC AND urothel* OR DFDC AND urinary OR DFDC AND transitional cell OR DFDC AND bladder OR DFDC AND uret* OR DFDC AND pelvis OR DFDC AND UBC OR DFDC AND TCC OR DFDC AND UC	223*
Anzahl Treffer gesamt		225*
* Es wurden vier einzelne Recherchen durchgeführt und die Resultate exportiert. Anschließend wurden die Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)		

Studienregister:	EU clinical trials register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	12.07.2017	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	(urothel* OR urinary OR "transitional cell" OR bladder OR uret* OR pelvis OR UBC OR TCC OR UC) AND (gemcitabin* OR gemzar OR DFDC)	78
Eine Suche nach dem Begriff dFdCyd erbrachte keine Treffer in EU-CTR, aus diesem Grund wurde der Begriff in der finalen Suche nicht verwendet.		

Studienregister:	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	12.07.2017		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe	Felder	Treffer
1	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND FT=?gemcitabin?	[Textfelder]	24*

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

2	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (ASUINN=?"gemcitabin"? OR ASUSUPPCODE=?"gemcitabin"? OR ASUODESCNAME=?"gemcitabin"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Active Substance]	18*
3	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"gemcitabin"? OR MEDPROD:MPNAME=?"gemcitabin"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"gemcitabin"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Product name/code]	10*
4	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND FT=?Gemzar?	[Textfelder]	0
5	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (ASUINN=?"Gemzar"? OR ASUSUPPCODE=?"Gemzar"? OR ASUODESCNAME=?"Gemzar"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Active Substance]	2*
6	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"Gemzar"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Gemzar"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"Gemzar"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Product name/code]	8*
7	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND FT=?DFDC?	[Textfelder]	0
8	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (ASUINN=?"DFDC"? OR ASUSUPPCODE=?"DFDC"? OR ASUODESCNAME=?"DFDC"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Active Substance]	0
9	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND (MEDPROD:MPCODE=?"DFDC"? OR MEDPROD:MPNAME=?"DFDC"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"DFDC"?)	Indikation: [Textfelder] Substanz: [Product name/code]	0
10	(((((FT=?urothel? OR FT=?urinary?) OR FT=?bladder?) OR FT=?uret?) OR FT=?pelvis?) OR FT=TCC?) OR FT=UBC?) OR FT=UC?) AND ASUCASNR=?"95058-81-4"?	Indikation: [Textfelder] Substanz: [CAS number]	8*
Anzahl Treffer gesamt			30*
Eine Suche nach dem Begriff dFdCyd erbrachte keine Treffer in PharmNet.Bund, aus diesem Grund wurde der Begriff nicht mehr zusätzlich in Verbindung mit der Indikation gesucht.			
* Die Ergebnisse für jede einzelne Strategie wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt)			

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

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Patel	2017	A6	Review	[80]

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

Recherche für Studien mit Atezolizumab

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Inman	2017	A5	Review	[81]
Inoue	2016	A5	Kommentar	[82]
Patel	2017	A5	Review	[80]
Rosenberg	2016	A1	Falsche Behandlungslinie	[23]
Snyder	2017	A5	Review	[83]
Stroh	2016	A3	Pharmakokinetik Studie	[84]

Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Hauptanalyse)

Liste der ausgeschlossenen Studien - bibliographische Literaturrecherche für die Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Hauptanalyse)

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Auvray	2017	A3	Keine ausreichende Angabe zu relevanten Endpunkten	[85]
Baitar	2011	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[9]
Bamias	2005	A4	Retrospektive Studie	[86]
Bamias	2006	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[10]
De Santis	2009	A5	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	[58]
Dogliotti	2007	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[11]
Helke	2006	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[12]
Hoffer	2015	A1	Unterschiedliche Tumorentität	[87]
Hoschke	2004	A5	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	[88]
Hudson	2010	A4	Retrospektive Studie	[89]
Kim	2015	A4	Retrospektive Studie	[90]
Laurent	2017	A3	Keine ausreichende Angabe zu relevanten Endpunkten	[91]
Nogué-Aliguer	2003	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[13]
Oudard	2015	A1	Nur HER- positive Population	[92]
Park	2013	A4	Retrospektive Studie	[93]
Shannon	2001	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[14]
Sumiyoshi	2013	A6	Volltext in Japanisch	[94]
Xu	2007	Nicht E1	Population nicht eindeutig Cisplatin ungeeignet	[15]

Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Sensitivitätsanalyse)

Liste der ausgeschlossenen Studien - bibliographische Literaturrecherche für die Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Sensitivitätsanalyse)

Autor	Jahr	Ausschlussgrund	Begründung	Quelle
Auvray	2017	A3	Keine ausreichende Angabe zu relevanten Endpunkten	[85]
Bamias	2005	A4	Retrospektive Studie	[86]
De Santis	2009	A5	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	[58]
Hoffer	2015	A1	Unterschiedliche Tumorentität	[87]
Hoschke	2004	A5	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	[88]
Hudson	2010	A4	Retrospektive Studie	[89]
Kim	2015	A4	Retrospektive Studie	[90]
Laurent	2017	A3	Keine ausreichende Angabe zu relevanten Endpunkten	[91]
Oudard	2015	A1	Nur HER- positive Population	[92]
Park	2013	A4	Retrospektive Studie	[93]
Sumiyoshi	2013	A6	Volltext in Japanisch	[94]

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 0 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	153	153	0
WHO ICTRP	165	165	0
EU-CTR	48	48	0
PharmNet.Bund	29	29	0
Summe	$\Sigma = 395$	$\Sigma = 395$	$\Sigma = 0$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01375842	Genentech Inc.; A Phase 1 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01375842, PCD4989g, 2011-001422-23, GO27831); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
2	NCT01633970	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01633970, GP28328, 2012-001422-10); [Last Updated: July 3, 2017].	A2
3	NCT01656642	Genentech Inc.; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642, GP28384, 2012-002738-35); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
4	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206, BP28179, 2011-005877-22, RG7221); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
5	NCT01846416	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally	A1

		Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]; (NCT01846416, GO28625, 2013-000177-69); [Last Updated: May 5, 2017].	
6	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR"; (NCT01903993, GO28753, 2013-001142-34); [Last Updated: April 24, 2017].	A1
7	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242, WO29074, 2013-003167-58); [Last Updated: May 22, 2017].	A1
8	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896, GP28363, 2013-003329-27); [Last Updated: May 9, 2017].	A2
9	NCT02008227	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy; (NCT02008227, GO28915, 2013-003331-30); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
10	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02013219, WP29158, 2013-004382-13); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
11	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02031458, GO28754, 2013-003330-32); [Last Updated: April 7, 2017].	A1
12	NCT02091141	Genentech Inc.; My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02091141, ML28897, PRO 02); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
13	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2); (NCT02108652, GO29293 (Cohort 2), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
14	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172, GO29322, 2014-000812-33); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
15	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With	A1

		Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma; (NCT02220842, GO29383, 2014-001812-21); [Last Updated: July 10, 2017].	
16	NCT02291289	Hoffmann-La Roche; A Multi-Center Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02291289, MO29112, 2014-001017-61); [Last Updated: August 18, 2016].	A1
17	NCT02298153	Incyte Corporation, Hoffmann-La Roche, Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
18	NCT02302807	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]; (NCT02302807, GO29294, 2014-003231-19); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
19	NCT02304393	Hoffmann-La Roche; A Study of RO7009789 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and Metastatic Solid Tumors; (NCT02304393, BP29392, 2014-002835-32); [Last Updated: June 27, 2017].	A2
20	NCT02314481	University College London, Hoffmann-La Roche; Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity; (NCT02314481, 14/0274); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
21	NCT02322814	Hoffmann-La Roche; A Study of Cobimetinib in Combination With Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, and Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as First-line Treatment for Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02322814, WO29479, 2014-002230-32); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
22	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191, BP29428, 2014-002428-29, RG7155); [Last Updated: April 13, 2017].	A2
23	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673, BP29435, 2014-000948-14); [Last Updated: May 31, 2017].	A2
24	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower150); (NCT02366143, GO29436, 2014-003207-30); [Last Updated: June 9, 2017].	A1
25	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in	A1

		Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower130); (NCT02367781, GO29537, 2014-003206-32); [Last Updated: April 18, 2017].	
26	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]; (NCT02367794, GO29437, 2014-003208-59); [Last Updated: June 12, 2017].	A1
27	NCT02400814	University of California Davis, National Cancer Institute (NCI), Genentech Inc.; MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814, UCDC#251, NCI-2014-02629, 685389, ML29551, P30CA093373); [Last Updated: February 14, 2017].	A1
28	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]; (NCT02409342, GO29431, 2014-003083-21); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
29	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111); (NCT02409355, GO29432, 2014-003106-33); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
30	NCT02410512	Genentech Inc.; A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512, GO29674, 2015-000516-18); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
31	NCT02420821	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma [IMmotion151]; (NCT02420821, WO29637, 2014-004684-20); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
32	NCT02425891	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130); (NCT02425891, WO29522, 2014-005490-37); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
33	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM); (NCT02431208, GO29695); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
34	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection [IMvigor010]; (NCT02450331, WO29636, 2014-	A1

		005603-25); [Last Updated: July 10, 2017].	
35	NCT02451423	University of California San Francisco; Study of MPDL3280A in Bladder Cancer; (NCT02451423, 14524); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
36	NCT02453984	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-imaging-IST-UMCG; (NCT02453984, MPDL3280A-img-042015); [Last Updated: June 1, 2017].	A1
37	NCT02458638	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (NCT02458638, MO29518, 2015-000269-30); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
38	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center, University of Washington; A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC; (NCT02463994, UMCC 2015.005, HUM00100387); [Last Updated: March 16, 2017].	A1
39	NCT02471846	Genentech Inc.; A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846, GO29779, 2015-001741-88); [Last Updated: June 23, 2017].	A2
40	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-treatment-IST-UMCG; (NCT02478099, ML29755); [Last Updated: December 19, 2016].	A1
41	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]; (NCT02486718, GO29527, 2014-003205-15); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
42	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636, 1501015233); [Last Updated: June 21, 2017].	A1
43	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870, GO29754); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
44	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer; (NCT02525757, 2014-0722, NCI-2015-01543); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
45	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489, 2014-1043, NCI-2015-01537); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
46	NCT02541604	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors; (NCT02541604, GO29664, 2014-004697-41); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
47	NCT02543645	Celldex Therapeutics, Genentech Inc.; A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer;	A2

		(NCT02543645, CDX1127-06); [Last Updated: June 16, 2017].	
48	NCT02589717	Genentech Inc.; An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy; (NCT02589717, ML29725); [Last Updated: November 1, 2016].	A1
49	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02596971, BO29563, 2015-001364-19); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
50	NCT02599454	University of California Davis, Genentech Inc.; Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02599454, UCDCC#258, NCI-2015-01796, ML29955); [Last Updated: August 19, 2016].	A1
51	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915, GO29831, 2015-002113-29); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
52	NCT02609984	Immune Design, Genentech Inc.; Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma; (NCT02609984, IMDZ-C232); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
53	NCT02620280	Fondazione Michelangelo; Neoadjuvant Therapy in TRIPLE Negative Breast Cancer With antiPDL1; (NCT02620280, FM-14-B02, 2014-005017-23); [Last Updated: July 12, 2016].	A1
54	NCT02630186	Clovis Oncology Inc., Genentech Inc.; A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rocicetinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC; (NCT02630186, CO-1686-032); [Last Updated: May 17, 2016].	A1
55	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; (NCT02631577, BO29562, 2015-002467-42); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
56	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors; (NCT02650713, WP29945, RG7802, 2015-003771-30); [Last Updated: June 23, 2017].	A1
57	NCT02655822	Corvus Pharmaceuticals Inc., Genentech Inc.; Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers; (NCT02655822, CPI-444-001); [Last Updated: December 6, 2016].	A2

58	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132); (NCT02657434, GO29438, 2015-003605-42); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
59	NCT02659384	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02659384, EORTC-1508, 2015-004601-17); [Last Updated: December 23, 2016].	A1
60	NCT02662309	Queen Mary University of London, Roche Pharma AG; Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02662309, 010463QM, 2015-001112-35); [Last Updated: June 28, 2016].	A1
61	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals, Roche Pharma AG; Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In; (NCT02708680, SNDX-275-0602); [Last Updated: December 22, 2016].	A1
62	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors; (NCT02715531, GO30140); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
63	NCT02716038	Columbia University, Genentech Inc., Celgene Corporation; Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC; (NCT02716038, AAAQ3153); [Last Updated: April 11, 2017].	A1
64	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878, 15-592); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
65	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02729896, BO29561, 2015-004845-25); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
66	NCT02748889	Giuseppe Giaccone, Vanderbilt University, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Georgetown University; Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889, 2015-1380); [Last Updated: December 30, 2016].	A1
67	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT02763579, GO30081, 2015-004861-97); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
68	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic	A1

		Myeloma; (NCT02784483, 1511016813); [Last Updated: December 1, 2016].	
69	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279, GO30182, 2016-000202-11); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
70	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants; (NCT02792192, WO29635); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
71	NCT02794571	Genentech Inc.; Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571, GO30103, 2016-000944-33); [Last Updated: June 15, 2017].	A2
72	NCT02807636	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT02807636, WO30070, 2016-000250-35); [Last Updated: July 10, 2017].	A6
73	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMpower210]; (NCT02813785, YO29232); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
74	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669, BO30013, 2015-003606-17); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
75	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously to Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (IMYO29233); (NCT02825940, YO29233); [Last Updated: June 12, 2017].	A1
76	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT02839707, NCI-2016-01081, NRG-GY009, UG1CA189867); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
77	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816, NCI-2016-01104, S1605, U10CA180888); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
78	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL);	A1

		(NCT02846623, 2015-1097, NCI-2017-00183); [Last Updated: June 13, 2017].	
79	NCT02848651	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [B-FIRST]; (NCT02848651, ML39237); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
80	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); Veliparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT02849496, NCI-2016-01130, 1608018258, 10020, UM1CA186644, UM1CA186686, UM1CA186688, UM1CA186689, UM1CA186691, UM1CA186709); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
81	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer; (NCT02862275, NCI-2016-01232, PJC-024, PJC-023, 10014, UM1CA186644); [Last Updated: July 11, 2017].	A2
82	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United, National Cancer Institute (NCI); Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195, RU0214161, NCI-2016-01263, P30CA015083); [Last Updated: March 24, 2017].	A1
83	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224, CO39083, 2016-000584-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
84	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02883062, NCI-2016-01301, 10013, UM1CA186704); [Last Updated: May 1, 2017].	A1
85	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP, Hoffmann-La Roche; ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab; (NCT02891824, GINECO-OV236b); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
86	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML); (NCT02892318, GO30139); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
87	NCT02902029	University Hospital Essen; Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015); [Last Updated: December 21, 2016].	A1
88	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated	A1

		BRAFv600 Mutation-Positive Participants With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (NCT02908672, CO39262, 2016-002482-54); [Last Updated: June 20, 2017].	
89	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559, NCI-2016-01417, A021502, U10CA180821); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
90	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab; (NCT02914470, N16LOG); [Last Updated: April 13, 2017].	A1
91	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269, NCI-2016-01430, 17-183, 10010, UM1CA186691); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
92	NCT02924883	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy; (NCT02924883, WO30085, 2015-004189-27); [Last Updated: May 29, 2017].	A1
93	NCT02926833	Kite Pharma Inc., Genentech Inc.; A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833, KTE-C19-106); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
94	NCT02927301	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02927301, ML39236); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
95	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406, MO29983); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
96	NCT02935361	University of Southern California, National Cancer Institute (NCI); Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed; (NCT02935361, 9L-16-3, NCI-2016-01233, P30CA014089); [Last Updated: January 23, 2017].	A1
97	NCT02951767	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1); (NCT02951767, GO29293 (Cohort 1), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].	A3
98	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer; (NCT02982694, VHIO16001 - EORTC 1604, 2016-002001-19); [Last Updated: May 8, 2017].	A1

99	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; A Pilot Safety Study of Atezolizumab Combination With Cisplatin + Gemcitabine in Pts With Metastatic Bladder Cancer; (NCT02989584, 16-1428); [Last Updated: April 24, 2017].	A2
100	NCT02992912	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours; (NCT02992912, 2015-005464-42, 2335/2015); [Last Updated: May 15, 2017].	A1
101	NCT02994576	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02994576, 2016-000270-38, 2016/2362); [Last Updated: May 12, 2017].	A1
102	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228, NCI-2016-01961, NRG-GI004/S1610, NRG-GI004, U10CA180868); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
103	NCT03007719	Lawrence Fong, CellSight Technologies Inc., University of California San Francisco; [18F]F-AraG Imaging in Bladder Cancer Patients + Atezolizumab; (NCT03007719, CC#16709); [Last Updated: April 6, 2017].	A1
104	NCT03013218	Alexo Therapeutics Inc.; A Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218, AT148001); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
105	NCT03014648	University of Pittsburgh, Genentech Inc.; Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03014648, 16-153); [Last Updated: January 6, 2017].	A1
106	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; IMbassador250: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen; (NCT03016312, CO39385, 2016-003092-22); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
107	NCT03023423	Janssen Research & Development LLC, Genentech Inc.; A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03023423, CR108256, 2016-002579-83, 54767414LUC2001); [Last Updated: June 23, 2017].	A1
108	NCT03024216	University of Hawaii, Genentech Inc., Dendreon; Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216, Rosser-2015-4); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
109	NCT03024437	Roberto Pili, Genentech Inc., Syndax Pharmaceuticals, Indiana University; Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT03024437, IUSCC-0574); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
110	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab as Adjuvant	A1

		Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (NCT03024996, WO39210, 2016-001881-27); [Last Updated: July 10, 2017].	
111	NCT03029832	Genentech Inc.; A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy; (NCT03029832, GO39590, 2016-004165-58); [Last Updated: June 6, 2017].	A3
112	NCT03035890	West Virginia University, West Virginia Clinical & Translational Science Institute; Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03035890, WVU010516); [Last Updated: February 9, 2017].	A1
113	NCT03038100	Hoffmann-La Roche, GOG, ENGOT; A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100, YO39523, 2016-003472-52); [Last Updated: April 3, 2017].	A1
114	NCT03041311	G1 Therapeutics Inc.; Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03041311, G1T28-05, 2017-000358-20); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
115	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer; (NCT03059667, IFCT-1603); [Last Updated: March 8, 2017].	A1
116	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC); (NCT03063762, BP39365, 2016-003528-22); [Last Updated: May 31, 2017].	A1
117	NCT03073525	Gradalis Inc., Roche-Genentech; Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119); (NCT03073525, CL-PTL-126); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
118	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors; (NCT03074513, 2016-0861, NCI-2017-00501); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
119	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA), UMC Utrecht; PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer; (NCT03087864, 2016_325); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
120	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Ohio State University, University of Chicago, Genentech Inc.; A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer; (NCT03093922, 16-1621); [Last	A1

		Updated: April 19, 2017].	
121	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280, WO39409, 2016-002610-47); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
122	NCT03102242	Alliance Foundation Trials LLC.; Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC; (NCT03102242, AFT-16); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
123	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131, 2016-0869); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
124	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers; (NCT03115801, 1606017369); [Last Updated: April 13, 2017].	A2
125	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676, 17-191); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
126	NCT03123055	BioClin Therapeutics Inc.; A Study of B-701 in Combination With Atezolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma; (NCT03123055, B-701-U22); [Last Updated: April 20, 2017].	A1
127	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT03125902, MO39196, 2016-004024-29); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
128	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center, Genentech Inc.; Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer; (NCT03125928, BR-093, 17-1010); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
129	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain; Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer; (NCT03127007, ONCOGHdC2015_02); [Last Updated: April 22, 2017].	A1
130	NCT03133390	New York University School of Medicine; Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients; (NCT03133390, 16-01918); [Last Updated: June 9, 2017].	A3
131	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889, 16-214-05); [Last Updated: June 19, 2017].	A2
132	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684, 170074, 17-C-0074); [Last Updated: June 30, 2017].	A1

133	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer; (NCT03147040, M17GEL); [Last Updated: May 9, 2017].	A1
134	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A); (NCT03148418, BO39633, 2016-005189-75); [Last Updated: July 3, 2017].	A5
135	NCT03154827	BioLineRx Ltd., Genentech Inc.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827, BL-8040.AML.202); [Last Updated: May 14, 2017].	A1
136	NCT03158389	University Hospital Heidelberg, German Cancer Aid, German Cancer Research Center, National Center for Tumor Diseases Heidelberg; NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20); (NCT03158389, NCT-2014-0235/N2M2, 2015-002752-27); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
137	NCT03164993	Oslo University Hospital, Hoffmann-La Roche, Norwegian Cancer Society, St. Olavs Hospital, Helse Stavanger HF, University Hospital of North Norway; Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993, ML39079_ALICE); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
138	NCT03170960	Exelixis; Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960, XL184-021); [Last Updated: May 30, 2017].	A1
139	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197, 2016-0867); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
140	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of BEvacizumab in Combination With ATezOlizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases; (NCT03175432, 2016-0866); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
141	NCT03176173	Stanford University; Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy; (NCT03176173, LUN0088, NCI-2017-00952, 40088); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
142	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03178552, BO29554, 2017-000076-28); [Last Updated: June 5, 2017].	A1
143	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy; (NCT03178851, CO39721, 2016-004402-34);	A1

		[Last Updated: June 7, 2017].	
144	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943, GU-114); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
145	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100, 2016-0916); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
146	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited For Platinum-Containing Therapy; (NCT03191786, MO29872, 2015-004105-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
147	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC); (NCT03193190, WO39608, 2016-004126-42); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
148	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer; (NCT03197935, WO39392, 2016-004734-22); [Last Updated: June 21, 2017].	A1
149	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery; (NCT03201458, NCI-2017-01127, ETCTN10139, 10139, UM1CA186691); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
150	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316, 2016-0890); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
151	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03206047, NCI-2017-01030, I 285416, 10017, P30CA016056); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
152	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203, VICC BRE 15136, NCI-2017-01150); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
153	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy; (NCT03208712, UMCC 2017.023, HUM00126822); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
WHO ICTRP			
154	EUCTR2013-001484-23-NL	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel	A1

		with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Triple-B study) - Triple-B study; (EUCTR2013-001484-23-NL); [Last Updated: 8 May 2017].	
155	EUCTR2013-005486-39-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER; (EUCTR2013-005486-39-DE); [Last Updated: 7 November 2016].	A3
156	EUCTR2014-001017-61-IT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL) - MODUL; (EUCTR2014-001017-61-IT); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
157	EUCTR2014-002835-32-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION PHASE IB STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO7009789 (CD40 AGONIST) IN COMBINATION WITH MPDL3280A (ANTI-PD-L1) IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS; (EUCTR2014-002835-32-DK); [Last Updated: 30 March 2015].	A2
158	EUCTR2014-003231-19-CZ	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY; (EUCTR2014-003231-19-CZ); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
159	EUCTR2014-004684-20-ES	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (EUCTR2014-004684-20-ES); [Last Updated: 24 August 2015].	A1
160	EUCTR2014-004697-41-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS; (EUCTR2014-004697-41-DK); [Last Updated: 21 September 2015].	A1
161	EUCTR2014-005017-23-DE	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin - NeoTRIPaPDL1; (EUCTR2014-005017-23-DE); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
162	EUCTR2014-	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, MULTICENTER,	A1

	005490-37-DE	RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER; (EUCTR2014-005490-37-DE); [Last Updated: 3 July 2017].	
163	EUCTR2015-000269-30-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS - Basket; (EUCTR2015-000269-30-DE); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
164	EUCTR2015-001112-35-GB	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder - ABACUS; (EUCTR2015-001112-35-GB); [Last Updated: 18 April 2016].	A1
165	EUCTR2015-004189-27-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY.; (EUCTR2015-004189-27-DE); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
166	EUCTR2015-005097-37-DE	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - ImmunoCobiVem; (EUCTR2015-005097-37-DE); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
167	EUCTR2015-005471-24-FR	ARCAGY-GINECO; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab - ATALANTE : ATEzolizumab and Avastin in LAte recurrenceNT disease; (EUCTR2015-005471-24-FR); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
168	EUCTR2016-000250-35-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR CISPLATIN-BASED THERAPY; (EUCTR2016-000250-35-ES); [Last Updated: 8 August 2016].	A6
169	EUCTR2016-002579-83-ES	Janssen-Cilag International NV; A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - CALLISTO;	A1

		(EUCTR2016-002579-83-ES); [Last Updated: 22 May 2017].	
170	EUCTR2016-002625-11-GR	F. Hoffman-La Roche Ltd.; AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT; (EUCTR2016-002625-11-GR); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
171	EUCTR2016-003795-49-FR	IFCT; A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC); (EUCTR2016-003795-49-FR); [Last Updated: 6 February 2017].	A1
172	EUCTR2016-004165-58-GB	Genentech, Inc; A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF MOXR0916 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR CISPLATIN-BASED THERAPY; (EUCTR2016-004165-58-GB); [Last Updated: 3 July 2017].	A3
173	EUCTR2016-004526-41-BE	Grand hôpital de Charleroi; A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE) - R-IMMUNE; (EUCTR2016-004526-41-BE); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
174	EUCTR2016-004744-11-NL	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT) - PERFECT; (EUCTR2016-004744-11-NL); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
175	JPRN-JapicCTI-132208	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Phase I Clinical Study of MPDL3280A in Patients with Advanced Solid Tumors; (JPRN-JapicCTI-132208); [Last Updated: 10 October 2016].	A2
176	JPRN-JapicCTI-142739	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY [IMvigor211]; (JPRN-JapicCTI-142739); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
177	JPRN-JapicCTI-163303	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (JPRN-JapicCTI-163303); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
178	JPRN-JapicCTI-163325	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A PHASE I, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, DOSE-ESCALATION STUDY OF CODRITUZUMAB, AN ANTI-GLYPICAN-3	A1

		MONOCLONAL ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA; (JPRN-JapicCTI-163325); [Last Updated: 16 August 2016].	
179	JPRN-JapicCTI-163427	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; JAPANESE VERSION COMPASSIONATE USE STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY; (JPRN-JapicCTI-163427); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
180	JPRN-JapicCTI-173481	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AT HIGH RISK OF DEVELOPING METASTASIS FOLLOWING NEPHRECTOMY; (JPRN-JapicCTI-173481); [Last Updated: 31 January 2017].	A1
181	NCT01375842	Genentech, Inc.; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered Intravenously As a Single Agent to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors or Hematologic Malignancies; (NCT01375842); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
182	NCT01633970	Genentech, Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (NCT01633970); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
183	NCT01656642	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label Study of The Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
184	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; An Open-label, Multi-center, Dose Escalation Phase I Study of Single Agent RO5520985 (Vanucizumab), and in Combination With Atezolizumab, Administered as an Intravenous Infusion in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
185	NCT01846416	Genentech, Inc.; A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of MPDL3280A in Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer; (NCT01846416); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
186	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON„SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE [POPLAR]; (NCT01903993); [Last Updated: 27 June 2016].	A1

187	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
188	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896); [Last Updated: 22 May 2017].	A2
189	NCT02008227	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy; (NCT02008227); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
190	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02013219); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
191	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (NCT02031458); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
192	NCT02091141	Genentech, Inc.; My Pathway: An Open-Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib/Cobimetinib, Vismodegib, Alectinib, and Atezolizumab in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents; (NCT02091141); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
193	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (NCT02108652); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
194	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of The Safety And Pharmacology of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered With Ipilimumab, Interferon-Alpha, or Other Immune-Modulating Therapies in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
195	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma or Atezolizumab Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02220842); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
196	NCT02298153	Incyte Corporation; A Phase 1 Study of Atezolizumab in Combination With Epcadostat in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer	A1

		and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153); [Last Updated: 22 May 2017].	
197	NCT02314481	University College, London; Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity - DARWIN II; (NCT02314481); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
198	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase Ib Study With Expansion Phase to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO5509554 (Emactuzumab) and MPDL3280A (Atezolizumab) Administered in Combination in Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
199	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label, Multi-Center, Dose Escalation Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of Cergutuzumab Amunaleukin, an Immunocytokine, Which Consists of a Variant of Interleukin 2 (IL 2v), That Targets Carcinoembryonic Antigen (CEA), and Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1), Administered Intravenously, in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673); [Last Updated: 12 June 2017].	A2
200	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02366143); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
201	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367781); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
202	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367794); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
203	NCT02400814	University of California, Davis; Pilot Study of MPDL3280A Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAR) in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
204	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409342); [Last Updated: 10 July 2017].	A1

205	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409355); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
206	NCT02410512	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
207	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma (Relapsed/Refractory and Post-Autologous Stem Cell Transplantation); (NCT02431208); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
208	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection; (NCT02450331); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
209	NCT02451423	University of California, San Francisco; A Phase II Study of the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Subjects With Non-metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02451423); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
210	NCT02453984	University Medical Center Groningen; ImmunoPET Imaging With 89Zr-MPDL3280A in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, Bladder Cancer or Triple-negative Breast Cancer Prior to MPDL3280A Treatment; (NCT02453984); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
211	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center; A Pilot Study of MPDL3280A (PD-L1) Antibody Therapy and Hypofractionated Image-guided Radiotherapy (HIGRT) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02463994); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
212	NCT02471846	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacology of GDC-0919 Administered With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
213	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advance or Metastatic Non-small Cell Lung, Bladder and Triple Negative Breast Cancer After Investigational Imaging; (NCT02478099); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
214	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02486718); [Last Updated: 3 July 2017].	A1

215	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
216	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
217	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center; DETERRED: PD-L1 blockadE To Evaluate the Safety of Lung Cancer Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With MPDL3280A; (NCT02525757); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
218	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center; Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
219	NCT02543645	Celldex Therapeutics; A Phase I/II, Open Label, Dose-escalation Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Cancer; (NCT02543645); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
220	NCT02589717	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy.; (NCT02589717); [Last Updated: 14 November 2016].	A1
221	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Phase IB/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus CHOP in Patients With Follicular Lymphoma or Rituximab Plus CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02596971); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
222	NCT02599454	University of California, Davis; A Phase I Trial of an Immune Checkpoint Inhibitor Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02599454); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
223	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Trastuzumab Emtansine or With Trastuzumab and Pertuzumab (With and Without Docetaxel) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Atezolizumab With Doxorubicin and Cyclophosphamide in HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
224	NCT02609984	Immune Design; A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial of CMB305 (Sequentially Administered LV305 and G305) and Atezolizumab in Patients With Locally Advanced, Relapsed, or Metastatic Sarcoma Expressing NY-ESO-1; (NCT02609984); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
225	NCT02630186	Clovis Oncology, Inc.; A Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) Administered in	A1

		Combination With MPDL3280A in Patients With Activating EGFR Mutation-positive (EGFRm) Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02630186); [Last Updated: 30 May 2016].	
226	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB PLUS LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA; (NCT02631577); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
227	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors; (NCT02650713); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
228	NCT02655822	Corvus Pharmaceuticals, Inc.; A Phase 1/1b, Open-Label, Multicenter, Repeat-Dose, Dose-Selection Study of CPI-444 as Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Selected Incurable Cancers; (NCT02655822); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
229	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02657434); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
230	NCT02659384	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; A Phase II Study of the Anti-PDL1 Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid to Investigate Safety and Efficacy of This Combination in Recurrent Platinum-resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Adenocarcinoma; (NCT02659384); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
231	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals; A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer, With a Phase 1b Lead in Phase; (NCT02708680); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
232	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Phase Ib Study of The Safety and Tolerability of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Patients With Solid Tumors; (NCT02715531); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
233	NCT02716038	Columbia University; A Single-arm, Phase II Study of Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02716038); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
234	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute; Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878); [Last Updated: 22 May	A1

		2017].	
235	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Rituximab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02729896); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
236	NCT02748889	Giuseppe Giaccone; An Open Label, Randomized Phase I/II Trial of Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
237	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02763579); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
238	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma; (NCT02784483); [Last Updated: 12 December 2016].	A1
239	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Three-Arm, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy vs. Regorafenib in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
240	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED WITH OR WITHOUT BACILLE CALMETTE-GUÉRIN IN PATIENTS WITH HIGH-RISK NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER; (NCT02792192); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
241	NCT02794571	Genentech, Inc.; A Phase Ia/Ib Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
242	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMpower210]; (NCT02813785); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
243	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Radium-223 Dichloride in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
244	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Phase I, Open-Label Study to Assess	A1

		the Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously as a Single Agent to Chinese Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02825940); [Last Updated: 3 July 2017].	
245	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); A Randomized, Phase II/III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and CTEP-Supplied Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab and CTEP-Supplied Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab in Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02839707); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
246	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Phase II Trial of Atezolizumab in BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
247	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib for Patients With Relapsed, Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); (NCT02846623); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
248	NCT02848651	Genentech, Inc.; A Phase II Single-arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-based Diagnostics; (NCT02848651); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
249	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); A Phase II Multiple-Arm, Open-Label, Randomized Study of PARP Inhibition (Veliparib; ABT-888) and Anti-PD-L1 Therapy (Atezolizumab; MPDL3280A) Either Alone or in Combination in Homologous DNA Repair (HDR) Deficient Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02849496); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
250	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); A Pilot Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Following Adoptive Cell Transfer in Active Hematologic or Solid Tumor Malignancies; (NCT02862275); [Last Updated: 19 June 2017].	A2
251	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United; BACCI: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Capecitabine Bevacizumab Plus Atezolizumab Versus Capecitabine Bevacizumab Plus Placebo in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
252	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cobimetinib In Combination With Bevacizumab and Immunotherapy When Administered in Patients With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
253	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02883062); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
254	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP; A Randomized, Double-blinded, Phase III Study of Atezolizumab Versus Placebo in Patients With Late Relapse of Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated by Platinum-based Chemotherapy	A1

		and Bevacizumab; (NCT02891824); [Last Updated: 6 February 2017].	
255	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Patients With Acute Myeloid Leukemia; (NCT02892318); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
256	NCT02902029	University Hospital, Essen; A Phase II, Open-label, Randomized-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody Atezolizumab for the Treatment in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
257	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFV600 Mutation-Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma; (NCT02908672); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
258	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Randomized Trial of FOLFOX Alone or Combined With Atezolizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
259	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute; A Phase 1b to Assess the Safety and Tolerability of Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death Ligand 1 (PD-L1), in Patients With Advanced Breast Cancer and Gynaecologic Cancer; (NCT02914470); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
260	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Bevacizumab in Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
261	NCT02926833	Kite Pharma, Inc.; A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
262	NCT02927301	Genentech, Inc.; A Phase II, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Patients With Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02927301); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
263	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406); [Last Updated: 3 July 2017].	A1

264	NCT02935361	University of Southern California; A Phase I/II Multicenter Study Combining Guadecitabine, a DNA Methyltransferase Inhibitor, With Atezolizumab, an Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Intermediate or High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia; (NCT02935361); [Last Updated: 6 February 2017].	A1
265	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology; A Phase II Open-label Study With the Anti-PD-L1 Atezolizumab Monoclonal Antibody in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Chemotherapy Resistant Colorectal Cancer and MSI-like Molecular Signature; (NCT02982694); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
266	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Pilot Safety Study and Single Arm Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin With Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Metastatic and Muscle Invasive Bladder Cancer, Respectively; (NCT02989584); [Last Updated: 22 May 2017].	A2
267	NCT02992912	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; A Phase II Study to Assess the Efficacy of the Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Patients With Metastatic Tumours; (NCT02992912); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
268	NCT02994576	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; A Single-arm Phase 2 Study of Atezolizumab as Induction Therapy in Stage IB-III A Non N2 Resectable and Untreated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02994576); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
269	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Colorectal Cancer Metastatic MSI-High Immuno-Therapy (COMMIT) Study: A Randomized Phase III Study of mFOLFOX6/Bevacizumab Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab or Atezolizumab Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Microsatellite Instability-High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
270	NCT03007719	Lawrence Fong; Functional Imaging of T-cell Activation With [18F]F-AraG in Bladder Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Standard of Care Atezolizumab; (NCT03007719); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
271	NCT03013218	Alexo Therapeutics, Inc.; A Phase 1, Dose Escalation Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
272	NCT03014648	University of Pittsburgh; A Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients Previously Treated With PD-1-directed Therapy; (NCT03014648); [Last Updated: 16 January 2017].	A1
273	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen;	A1

		(NCT03016312); [Last Updated: 3 July 2017].	
274	NCT03024216	University of Hawaii; Phase Ib Study Assessing Different Sequencing Regimens of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
275	NCT03024437	Roberto Pili; A Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT03024437); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
276	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) as Adjuvant Therapy in Patients With Renal Cell Carcinoma at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (NCT03024996); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
277	NCT03038100	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized, Study of Atezolizumab Versus Placebo Administered in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab to Patients With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
278	NCT03041311	G1 Therapeutics, Inc.; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib in Patients With Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT03041311); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
279	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; A Randomized Non-comparative Phase II Study of Anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or Chemotherapy as Second-line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03059667); [Last Updated: 21 March 2017].	A1
280	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multi-Center, Randomized, Dose-Escalation, Phase 1b Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281, in Combination With Atezolizumab ± Bevacizumab, Following Obinutuzumab Pre-Treatment, in Patients With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma; (NCT03063762); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
281	NCT03073525	Gradalis, Inc.; A Randomized, Intra-patient Crossover, Safety, Biomarker and Anti-Tumor Activity Assessment of the Combination of Atezolizumab and Vigil in Patients With Advanced Gynecological Cancers; (NCT03073525); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
282	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Single-Arm Open-Label Study Of The Combination Of Atezolizumab And Bevacizumab In Rare Solid Tumors; (NCT03074513); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
283	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA); PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer: a Phase II Feasibility Study of Atezolizumab and	A1

		Chemoradiation.; (NCT03087864); [Last Updated: 10 July 2017].	
284	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin As First-Line Treatment in Metastatic Urothelial Cancer: A Multicenter Randomized Phase II Study of Two Alternative Dosing Schedules; (NCT03093922); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
285	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Phase IB Combination Study of Rucaparib (CO-338) and Atezolizumab (MPDL3280A) in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
286	NCT03102242	Alliance Foundation Trials, LLC.; Phase II Trial of Induction Immunotherapy With Atezolizumab for Patients With Unresectable Stage IIIA and IIIB NSCLC Eligible for Chemoradiotherapy With Curative Intent.; (NCT03102242); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
287	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-cohort, Proof-of-principle Study to Investigate the Efficacy of Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
288	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death - 1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies; (NCT03115801); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
289	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Phase II Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
290	NCT03123055	BioClin Therapeutics, Inc.; A Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Phase 1b Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined With Atezolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy; (NCT03123055); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
291	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Paclitaxel Compared With Placebo With Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Inoperable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03125902); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
292	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center; Single Arm, Phase IIA Clinical Trial Assessing The Safety And Efficacy of Atezolizumab in Combination With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer; (NCT03125928); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
293	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi; A Phase Ib/II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined With Radio-chemotherapy in a Preoperative Setting for Patients With Localized Rectal Cancer; (NCT03127007); [Last Updated: 8	A1

		May 2017].	
294	NCT03133390	New York University School of Medicine; A Randomized Phase II Trial of Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients With Advanced/Unresectable Urothelial Cancer; (NCT03133390); [Last Updated: 19 June 2017].	A3
295	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Phase 1b, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of NKTR 214 and Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
296	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody (Atezolizumab) in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
297	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATEzolizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: GELATO-trial; (NCT03147040); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
298	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Extension Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study; (NCT03148418); [Last Updated: 10 July 2017].	A5
299	NCT03154827	BioLineRx, Ltd.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
300	NCT03158389	University Hospital Heidelberg; Umbrella Protocol for Phase I/IIa Trials of Molecularly Matched Targeted Therapies Plus Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Without MGMT Promoter Methylation: NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-18); (NCT03158389); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
301	NCT03164993	Oslo University Hospital; ALICE: A Randomized Placebo-controlled Phase II Study Evaluating Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
302	NCT03170960	Exelixis; A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
303	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center; Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Clinical Efficacy of Atezolizumab (aPDL1) in Combination With Temozolomide and Radiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
304	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center; Phase II Study of BEvacizumab in Combination With ATEzolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases (BEAT-MBM); (NCT03175432);	A1

		[Last Updated: 3 July 2017].	
305	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial); (NCT03178552); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
306	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating Cobimetinib Plus Atezolizumab in Patients With Advanced BRAF V600 Wild-Type Melanoma Who Have Progressed During or After Treatment With Anti-PD-1 Therapy; (NCT03178851); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
307	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; GU-114: Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
308	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
309	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIb Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy; (NCT03191786); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
310	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer); (NCT03193190); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
311	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer; (NCT03197935); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
312	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib Versus Atezolizumab Monotherapy in Participants With Unresectable Cholangiocarcinoma; (NCT03201458); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
313	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
314	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Trial of	A1

		Atezolizumab (MPDL3280A), SGI-110 and CDX-1401 Vaccine in Recurrent Ovarian Cancer; (NCT03206047); [Last Updated: 10 July 2017].	
315	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center; A Phase II Trial of Atezolizumab (Anti-PDL1) With Carboplatin in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
316	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Pilot Trial of Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy; (NCT03208712); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
317	PER-027-15	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (PER-027-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
318	PER-028-15	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (PER-028-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
EU-CTR			
319	2011-001422-23	Genentech Inc; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) Administered Intravenously as a Single Agent to Patients with Locally Advanced or Metasta; (2011-001422-23, PCD4989g)	A1
320	2013-000177-69	Genentech Inc.; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-000177-69, GO28625)	A1
321	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; A Phase Ii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer A; (2013-001142-34, GO28753)	A1
322	2013-001484-23	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Tr; (2013-001484-23, Triple-B)	A1
323	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Randomized Study of	A1

		Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cell Car; (2013-003167-58, WO29074)	
324	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32, GO28754)	A1
325	2013-003331-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Can; (2013-003331-30, GO28915)	A1
326	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (2013-005486-39, GO29293)	A3
327	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61, MO29112)	A1
328	2014-002230-32	F. Hoffman-La Roche Ltd. realizado en España por Roche Farma S.A.; A Multistage, Phase Ii, Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib in Combination with Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (2014-002230-32, WO29479)	A1
329	2014-002835-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Phase Ib Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Activity of Ro7009789 (Cd40 Agonist) in Combination Wi; (2014-002835-32, BP29392)	A2
330	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine For; (2014-003083-21, GO29431)	A1
331	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd11 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamou; (2014-003106-33, GO29432)	A1
332	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemoth; (2014-003205-15, GO29527)	A1
333	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemot; (2014-003206-32, GO29537)	A1

334	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxe; (2014-003207-30, GO29436)	A1
335	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin - Paclitaxel or Mpd13280a in Combination; (2014-003208-59, GO29437)	A1
336	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or M; (2014-003231-19, GO29294)	A1
337	2014-004684-20	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATEDADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (2014-004684-20, WO29637)	A1
338	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early-Phase, Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Anti-Pd-L1 Antibody (Mpd13280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41, GO29664)	A1
339	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin; (2014-005017-23, FM-14-B02)	A1
340	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Nab-Paclitaxel Compared with Placebo with Nab-Paclitaxel for Patients with P; (2014-005490-37, WO29522)	A1
341	2014-005603-25	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with Pd-L1-Selected, High Risk Muscle Invasive Bladder C; (2014-005603-25, WO29636)	A1
342	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-000269-30, MO29518)	A1
343	2015-000907-19	University Medical Center Groningen; MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging'; (2015-000907-19, ML29755)	A1
344	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35, 010463QM)	A1

345	2015-002467-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; (2015-002467-42, BO29562)	A1
346	2015-003605-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed; (2015-003605-42, GO29438)	A1
347	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Patients W; (2015-004189-27, WO30085)	A1
348	2015-004601-17	European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC); A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi; (2015-004601-17, 1508-GCG)	A1
349	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu; (2015-004845-25, BO29561)	A1
350	2015-004861-97	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase I/iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Antipd-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Ce; (2015-004861-97, GO30081)	A1
351	2015-005007-86	Kite EU B.V.; A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1); (2015-005007-86)	A1
352	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti; (2015-005097-37, ImmunoCobiVem_2015)	A1
353	2015-005471-24	Arcagy-Gineco; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem; (2015-005471-24, GINECO-OV236b)	A1
354	2016-000202-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi; (2016-000202-11, GO30182)	A1
355	2016-000250-35	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Gemcitabine/Carboplatin	A6

		Versus Gemcitabine/Carboplatin Alone I; (2016-000250-35, WO30070)	
356	2016-001881-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developi; (2016-001881-27, WO39210)	A1
357	2016-002482-54	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 M; (2016-002482-54, CO39262)	A1
358	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV; A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N; (2016-002579-83, 54767414LUC2001)	A1
359	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11, MO29983)	A1
360	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate; (2016-003092-22, CO39385)	A1
361	2016-003795-49	Ifct; A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung can; (2016-003795-49, IFCT-1603)	A1
362	2016-004024-29	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Paclitaxel Compared with Placebo with Paclitaxel for Patients; (2016-004024-29, MO39196)	A1
363	2016-004165-58	Genentech Inc; A Phase Ii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Moxr0916 in Combination with Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Patients with Untreated Locally Advanced or Me; (2016-004165-58, GO39590)	A3
364	2016-004526-41	Grand hôpital de Charleroi; A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE); (2016-004526-41, ONCOGHdC2015-02)	A1
365	2016-004744-11	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT); (2016-004744-11, PERFECT)	A1
366	2017-000358-20	G1 Therapeutics; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients	A1

		with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (2017-000358-20, G1T28-05)	
PharmNet.Bund			
367	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; A Phase Ii, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non Small Cell Lung Cancer after Platinum Failure; (2013-001142-34)	A1
368	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cellcarcinoma; (2013-003167-58)	A1
369	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1 Positive Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32)	A1
370	2013-003331-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non Small Cell Lung Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2013-003331-30)	A1
371	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single Arm Study of Mpd13280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelialbladder Cancer; (2013-005486-39)	A3
372	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker Driven Maintenance Treatment for First Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61)	A1
373	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine Forpd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Non Squamous or Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003083-21)	A1
374	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti Pdl1 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatinfor Pd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003106-33)	A1
375	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib Iiia Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003205-15)	A1
376	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab Paclitaxel for	A1

		Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003206-32)	
377	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Carboplatin + Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy Naïve Patients with Stage Iv Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003207-30)	A1
378	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination With carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With carboplatin+Nab Paclitaxel Versus carboplatin+Nab Paclitaxel in Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003208-59)	A1
379	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2014-003231-19)	A1
380	2014-004684-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMIZED STUDY OF Atezolizumab (Anti PD L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (2014-004684-20)	A1
381	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early Phase, Multicenter, Open Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41)	A1
382	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo Adjuvant study with the PDL1 directed antibody in Triple Negative, Early High Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab paclitaxel and carboplatin; (2014-005017-23)	A1
383	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Nab Paclitaxel Compared with Placebo with Nab Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (2014-005490-37)	A1
384	2014-005603-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma after Surgical Resection; (2014-005603-25)	A1
385	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-	A1

		000269-30)	
386	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35)	A1
387	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Phase Ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab Placebo in Patients with Her2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy; (2015-004189-27)	A1
388	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma; (2015-004845-25)	A1
389	2015-004861-97	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase I/Iii, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Antipd L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (2015-004861-97)	A1
390	2015-005007-86	Kite Pharma Inc.; A Phase 1/2 Multi Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA 1); (2015-005007-86)	A1
391	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open label, randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti PD L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma Multizentrische, offene, randomisierte, klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer sequentiellen Therapie mit Cobimetinib plus Vemurafenib gefolgt von einer Immuntherapie mit dem PD L1 Antikörper Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600 Mutation; (2015-005097-37)	A1
392	2016-000202-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, open label, multicenter, three arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma; (2016-000202-11)	A1
393	2016-002482-54	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Double Blinded, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 Mutation Positive Patients with Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (2016-002482-54)	A1

394	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11)	A1
395	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer after Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen; (2016-003092-22)	A1

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**Recherche für Studien mit Atezolizumab**

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge
ClinicalTrials.gov	153	152	1
WHO ICTRP	165	164	1
EU-CTR	48	47	1
PharmNet.Bund	29	28	1
Summe	$\Sigma = 395$	$\Sigma = 391$	$\Sigma = 4$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01375842	Genentech Inc.; A Phase 1 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01375842, PCD4989g, 2011-001422-23, GO27831); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
2	NCT01633970	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01633970, GP28328, 2012-001422-10); [Last	A2

		Updated: July 3, 2017].	
3	NCT01656642	Genentech Inc.; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642, GP28384, 2012-002738-35); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
4	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206, BP28179, 2011-005877-22, RG7221); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
5	NCT01846416	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]; (NCT01846416, GO28625, 2013-000177-69); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
6	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR"; (NCT01903993, GO28753, 2013-001142-34); [Last Updated: April 24, 2017].	A1
7	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242, WO29074, 2013-003167-58); [Last Updated: May 22, 2017].	A1
8	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896, GP28363, 2013-003329-27); [Last Updated: May 9, 2017].	A2
9	NCT02008227	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy; (NCT02008227, GO28915, 2013-003331-30); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
10	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02013219, WP29158, 2013-004382-13); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
11	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02031458, GO28754, 2013-003330-32); [Last Updated: April 7, 2017].	A1
12	NCT02091141	Genentech Inc.; My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02091141, ML28897, PRO 02); [Last Updated:	A1

		June 29, 2017].	
13	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2); (NCT02108652, GO29293 (Cohort 2), IMvigor 210, 2013-005486-39); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
14	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172, GO29322, 2014-000812-33); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
15	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma; (NCT02220842, GO29383, 2014-001812-21); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
16	NCT02291289	Hoffmann-La Roche; A Multi-Center Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02291289, MO29112, 2014-001017-61); [Last Updated: August 18, 2016].	A1
17	NCT02298153	Incyte Corporation, Hoffmann-La Roche, Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153, INCB 24360-110 / ECHO-110); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
18	NCT02302807	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]; (NCT02302807, GO29294, 2014-003231-19); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
19	NCT02304393	Hoffmann-La Roche; A Study of RO7009789 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and Metastatic Solid Tumors; (NCT02304393, BP29392, 2014-002835-32); [Last Updated: June 27, 2017].	A2
20	NCT02314481	University College London, Hoffmann-La Roche; Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity; (NCT02314481, 14/0274); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
21	NCT02322814	Hoffmann-La Roche; A Study of Cobimetinib in Combination With Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, and Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as First-line Treatment for Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02322814, WO29479, 2014-002230-32); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
22	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191, BP29428, 2014-002428-29, RG7155); [Last Updated: April 13, 2017].	A2
23	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination	A2

		in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673, BP29435, 2014-000948-14); [Last Updated: May 31, 2017].	
24	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower150); (NCT02366143, GO29436, 2014-003207-30); [Last Updated: June 9, 2017].	A1
25	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower130); (NCT02367781, GO29537, 2014-003206-32); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
26	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]; (NCT02367794, GO29437, 2014-003208-59); [Last Updated: June 12, 2017].	A1
27	NCT02400814	University of California Davis, National Cancer Institute (NCI), Genentech Inc.; MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814, UCDCC#251, NCI-2014-02629, 685389, ML29551, P30CA093373); [Last Updated: February 14, 2017].	A1
28	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]; (NCT02409342, GO29431, 2014-003083-21); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
29	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111); (NCT02409355, GO29432, 2014-003106-33); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
30	NCT02410512	Genentech Inc.; A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512, GO29674, 2015-000516-18); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
31	NCT02420821	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma [IMmotion151]; (NCT02420821, WO29637, 2014-004684-20); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
32	NCT02425891	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic	A1

		Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130); (NCT02425891, WO29522, 2014-005490-37); [Last Updated: July 7, 2017].	
33	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM); (NCT02431208, GO29695); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
34	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection [IMvigor010]; (NCT02450331, WO29636, 2014-005603-25); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
35	NCT02451423	University of California San Francisco; Study of MPDL3280A in Bladder Cancer; (NCT02451423, 14524); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
36	NCT02453984	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-imaging-IST-UMCG; (NCT02453984, MPDL3280A-img-042015); [Last Updated: June 1, 2017].	A1
37	NCT02458638	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (NCT02458638, MO29518, 2015-000269-30); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
38	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center, University of Washington; A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC; (NCT02463994, UMCC 2015.005, HUM00100387); [Last Updated: March 16, 2017].	A1
39	NCT02471846	Genentech Inc.; A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846, GO29779, 2015-001741-88); [Last Updated: June 23, 2017].	A2
40	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A-treatment-IST-UMCG; (NCT02478099, ML29755); [Last Updated: December 19, 2016].	A1
41	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]; (NCT02486718, GO29527, 2014-003205-15); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
42	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636, 1501015233); [Last Updated: June 21, 2017].	A1
43	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870, GO29754); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
44	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer; (NCT02525757, 2014-0722, NCI-2015-01543); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
45	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Triple-Negative	A1

		First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489, 2014-1043, NCI-2015-01537); [Last Updated: June 13, 2017].	
46	NCT02541604	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors; (NCT02541604, GO29664, 2014-004697-41); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
47	NCT02543645	Celldex Therapeutics, Genentech Inc.; A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer; (NCT02543645, CDX1127-06); [Last Updated: June 16, 2017].	A2
48	NCT02589717	Genentech Inc.; An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy; (NCT02589717, ML29725); [Last Updated: November 1, 2016].	A1
49	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02596971, BO29563, 2015-001364-19); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
50	NCT02599454	University of California Davis, Genentech Inc.; Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02599454, UCDCC#258, NCI-2015-01796, ML29955); [Last Updated: August 19, 2016].	A1
51	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915, GO29831, 2015-002113-29); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
52	NCT02609984	Immune Design, Genentech Inc.; Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma; (NCT02609984, IMDZ-C232); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
53	NCT02620280	Fondazione Michelangelo; Neoadjuvant Therapy in TRIPLE Negative Breast Cancer With antiPDL1; (NCT02620280, FM-14-B02, 2014-005017-23); [Last Updated: July 12, 2016].	A1
54	NCT02630186	Clovis Oncology Inc., Genentech Inc.; A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC; (NCT02630186, CO-1686-032); [Last Updated: May 17, 2016].	A1
55	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; (NCT02631577, BO29562, 2015-002467-42); [Last Updated: July 6, 2017].	A1

56	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors; (NCT02650713, WP29945, RG7802, 2015-003771-30); [Last Updated: June 23, 2017].	A1
57	NCT02655822	Corvus Pharmaceuticals Inc., Genentech Inc.; Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers; (NCT02655822, CPI-444-001); [Last Updated: December 6, 2016].	A2
58	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132); (NCT02657434, GO29438, 2015-003605-42); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
59	NCT02659384	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02659384, EORTC-1508, 2015-004601-17); [Last Updated: December 23, 2016].	A1
60	NCT02662309	Queen Mary University of London, Roche Pharma AG; Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02662309, 010463QM, 2015-001112-35); [Last Updated: June 28, 2016].	A1
61	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals, Roche Pharma AG; Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In; (NCT02708680, SNDX-275-0602); [Last Updated: December 22, 2016].	A1
62	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; A Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors; (NCT02715531, GO30140); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
63	NCT02716038	Columbia University, Genentech Inc., Celgene Corporation; Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC; (NCT02716038, AAAQ3153); [Last Updated: April 11, 2017].	A1
64	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878, 15-592); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
65	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02729896, BO29561, 2015-004845-25); [Last Updated: July 6, 2017].	A1
66	NCT02748889	Giuseppe Giaccone, Vanderbilt University, Memorial Sloan	A1

		Kettering Cancer Center, Georgetown University; Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889, 2015-1380); [Last Updated: December 30, 2016].	
67	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT02763579, GO30081, 2015-004861-97); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
68	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma; (NCT02784483, 1511016813); [Last Updated: December 1, 2016].	A1
69	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279, GO30182, 2016-000202-11); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
70	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants; (NCT02792192, WO29635); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
71	NCT02794571	Genentech Inc.; Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571, GO30103, 2016-000944-33); [Last Updated: June 15, 2017].	A2
72	NCT02807636	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT02807636, WO30070, 2016-000250-35); [Last Updated: July 10, 2017].	A5
73	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMpower210]; (NCT02813785, YO29232); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
74	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669, BO30013, 2015-003606-17); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
75	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Study to Assess Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously to Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (IMYO29233); (NCT02825940, YO29233); [Last Updated: June 12, 2017].	A1
76	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian,	A1

		Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT02839707, NCI-2016-01081, NRG-GY009, UG1CA189867); [Last Updated: June 26, 2017].	
77	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816, NCI-2016-01104, S1605, U10CA180888); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
78	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients With Relapsed Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); (NCT02846623, 2015-1097, NCI-2017-00183); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
79	NCT02848651	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [B-FIRST]; (NCT02848651, ML39237); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
80	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); Veliparib and Atezolizumab Either Alone or in Combination in Treating Patients With Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT02849496, NCI-2016-01130, 1608018258, 10020, UM1CA186644, UM1CA186686, UM1CA186688, UM1CA186689, UM1CA186691, UM1CA186709); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
81	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer; (NCT02862275, NCI-2016-01232, PJC-024, PJC-023, 10014, UM1CA186644); [Last Updated: July 11, 2017].	A2
82	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United, National Cancer Institute (NCI); Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195, RU0214161, NCI-2016-01263, P30CA015083); [Last Updated: March 24, 2017].	A1
83	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224, CO39083, 2016-000584-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
84	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer; (NCT02883062, NCI-2016-01301, 10013, UM1CA186704); [Last Updated: May 1, 2017].	A1
85	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP, Hoffmann-La Roche; ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab; (NCT02891824, GINECO-OV236b); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
86	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute	A1

		Myeloid Leukemia (AML); (NCT02892318, GO30139); [Last Updated: July 10, 2017].	
87	NCT02902029	University Hospital Essen; Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029, ImmunoCobiVem_2015); [Last Updated: December 21, 2016].	A1
88	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Participants With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (NCT02908672, CO39262, 2016-002482-54); [Last Updated: June 20, 2017].	A1
89	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559, NCI-2016-01417, A021502, U10CA180821); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
90	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab; (NCT02914470, N16LOG); [Last Updated: April 13, 2017].	A1
91	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269, NCI-2016-01430, 17-183, 10010, UM1CA186691); [Last Updated: July 11, 2017].	A1
92	NCT02924883	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy; (NCT02924883, WO30085, 2015-004189-27); [Last Updated: May 29, 2017].	A1
93	NCT02926833	Kite Pharma Inc., Genentech Inc.; A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833, KTE-C19-106); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
94	NCT02927301	Genentech Inc.; A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02927301, ML39236); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
95	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406, MO29983); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
96	NCT02935361	University of Southern California, National Cancer Institute (NCI); Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed; (NCT02935361, 9L-16-3, NCI-2016-01233, P30CA014089); [Last Updated: January 23, 2017].	A1

97	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer; (NCT02982694, VHIO16001 - EORTC 1604, 2016-002001-19); [Last Updated: May 8, 2017].	A1
98	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; A Pilot Safety Study of Atezolizumab Combination With Cisplatin + Gemcitabine in Pts With Metastatic Bladder Cancer; (NCT02989584, 16-1428); [Last Updated: April 24, 2017].	A2
99	NCT02992912	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours; (NCT02992912, 2015-005464-42, 2335/2015); [Last Updated: May 15, 2017].	A1
100	NCT02994576	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02994576, 2016-000270-38, 2016/2362); [Last Updated: May 12, 2017].	A1
101	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228, NCI-2016-01961, NRG-GI004/S1610, NRG-GI004, U10CA180868); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
102	NCT03007719	Lawrence Fong, CellSight Technologies Inc., University of California San Francisco; [18F]F-AraG Imaging in Bladder Cancer Patients + Atezolizumab; (NCT03007719, CC#16709); [Last Updated: April 6, 2017].	A1
103	NCT03013218	Alexo Therapeutics Inc.; A Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218, AT148001); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
104	NCT03014648	University of Pittsburgh, Genentech Inc.; Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03014648, 16-153); [Last Updated: January 6, 2017].	A1
105	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; IMbassador250: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen; (NCT03016312, CO39385, 2016-003092-22); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
106	NCT03023423	Janssen Research & Development LLC, Genentech Inc.; A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03023423, CR108256, 2016-002579-83, 54767414LUC2001); [Last Updated: June 23, 2017].	A1
107	NCT03024216	University of Hawaii, Genentech Inc., Dendreon; Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216, Rosser-2015-4); [Last Updated: May 2, 2017].	A1

108	NCT03024437	Roberto Pili, Genentech Inc., Syndax Pharmaceuticals, Indiana University; Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT03024437, IUSCC-0574); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
109	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (NCT03024996, WO39210, 2016-001881-27); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
110	NCT03029832	Genentech Inc.; A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy; (NCT03029832, GO39590, 2016-004165-58); [Last Updated: June 6, 2017].	A5
111	NCT03035890	West Virginia University, West Virginia Clinical & Translational Science Institute; Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03035890, WVU010516); [Last Updated: February 9, 2017].	A1
112	NCT03038100	Hoffmann-La Roche, GOG, ENGOT; A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100, YO39523, 2016-003472-52); [Last Updated: April 3, 2017].	A1
113	NCT03041311	G1 Therapeutics Inc.; Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03041311, G1T28-05, 2017-000358-20); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
114	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer; (NCT03059667, IFCT-1603); [Last Updated: March 8, 2017].	A1
115	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC); (NCT03063762, BP39365, 2016-003528-22); [Last Updated: May 31, 2017].	A1
116	NCT03073525	Gradalis Inc., Roche-Genentech; Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119); (NCT03073525, CL-PTL-126); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
117	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors; (NCT03074513, 2016-0861, NCI-2017-00501); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
118	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA), UMC Utrecht; PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer; (NCT03087864, 2016_325); [Last Updated: June 27, 2017].	A1

119	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Ohio State University, University of Chicago, Genentech Inc.; A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer; (NCT03093922, 16-1621); [Last Updated: April 19, 2017].	A1
120	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280, WO39409, 2016-002610-47); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
121	NCT03102242	Alliance Foundation Trials LLC.; Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC; (NCT03102242, AFT-16); [Last Updated: May 18, 2017].	A1
122	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131, 2016-0869); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
123	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers; (NCT03115801, 1606017369); [Last Updated: April 13, 2017].	A2
124	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676, 17-191); [Last Updated: April 18, 2017].	A1
125	NCT03123055	BioClin Therapeutics Inc.; A Study of B-701 in Combination With Atezolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma; (NCT03123055, B-701-U22); [Last Updated: April 20, 2017].	A1
126	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT03125902, MO39196, 2016-004024-29); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
127	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center, Genentech Inc.; Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer; (NCT03125928, BR-093, 17-1010); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
128	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain; Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer; (NCT03127007, ONCOGHdC2015_02); [Last Updated: April 22, 2017].	A1
129	NCT03133390	New York University School of Medicine; Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients; (NCT03133390, 16-01918); [Last Updated: June 9, 2017].	A5
130	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889, 16-	A2

		214-05); [Last Updated: June 19, 2017].	
131	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684, 170074, 17-C-0074); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
132	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma AG; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer; (NCT03147040, M17GEL); [Last Updated: May 9, 2017].	A1
133	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech– and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A); (NCT03148418, BO39633, 2016-005189-75); [Last Updated: July 3, 2017].	A5
134	NCT03154827	BioLineRx Ltd., Genentech Inc.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827, BL-8040.AML.202); [Last Updated: May 14, 2017].	A1
135	NCT03158389	University Hospital Heidelberg, German Cancer Aid, German Cancer Research Center, National Center for Tumor Diseases Heidelberg; NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20); (NCT03158389, NCT-2014-0235/N2M2, 2015-002752-27); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
136	NCT03164993	Oslo University Hospital, Hoffmann-La Roche, Norwegian Cancer Society, St. Olavs Hospital, Helse Stavanger HF, University Hospital of North Norway; Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993, ML39079_ALICE); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
137	NCT03170960	Exelixis; Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960, XL184-021); [Last Updated: May 30, 2017].	A1
138	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab (aPDL1) + Temozolomide and Radiation for Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197, 2016-0867); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
139	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of BEvacizumab in Combination With ATezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases; (NCT03175432, 2016-0866); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
140	NCT03176173	Stanford University; Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy; (NCT03176173, LUN0088, NCI-2017-00952, 40088); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
141	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT03178552,	A1

		BO29554, 2017-000076-28); [Last Updated: June 5, 2017].	
142	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Study Evaluating Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy; (NCT03178851, CO39721, 2016-004402-34); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
143	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943, GU-114); [Last Updated: June 6, 2017].	A1
144	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100, 2016-0916); [Last Updated: July 5, 2017].	A1
145	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy; (NCT03191786, MO29872, 2015-004105-16); [Last Updated: June 15, 2017].	A1
146	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC); (NCT03193190, WO39608, 2016-004126-42); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
147	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer; (NCT03197935, WO39392, 2016-004734-22); [Last Updated: June 21, 2017].	A1
148	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery; (NCT03201458, NCI-2017-01127, ETCTN10139, 10139, UM1CA186691); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
149	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center, Genentech Inc.; Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316, 2016-0890); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
150	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03206047, NCI-2017-01030, I 285416, 10017, P30CA016056); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
151	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203, VICC BRE 15136, NCI-2017-01150); [Last Updated: June 29, 2017].	A1
152	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-	A1

		Based Chemotherapy; (NCT03208712, UMCC 2017.023, HUM00126822); [Last Updated: July 3, 2017].	
WHO ICTRP			
153	EUCTR2013-001484-23-NL	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Triple-B study) - Triple-B study; (EUCTR2013-001484-23-NL); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
154	EUCTR2014-001017-61-IT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL) - MODUL; (EUCTR2014-001017-61-IT); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
155	EUCTR2014-002835-32-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION PHASE IB STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO7009789 (CD40 AGONIST) IN COMBINATION WITH MPDL3280A (ANTI-PD-L1) IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS; (EUCTR2014-002835-32-DK); [Last Updated: 30 March 2015].	A2
156	EUCTR2014-003231-19-CZ	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY; (EUCTR2014-003231-19-CZ); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
157	EUCTR2014-004684-20-ES	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (EUCTR2014-004684-20-ES); [Last Updated: 24 August 2015].	A1
158	EUCTR2014-004697-41-DK	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS; (EUCTR2014-004697-41-DK); [Last Updated: 21 September 2015].	A1
159	EUCTR2014-005017-23-DE	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin - NeoTRIPaPDL1; (EUCTR2014-005017-23-DE); [Last Updated: 9 January 2017].	A1

160	EUCTR2014-005490-37-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER; (EUCTR2014-005490-37-DE); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
161	EUCTR2015-000269-30-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS - Basket; (EUCTR2015-000269-30-DE); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
162	EUCTR2015-001112-35-GB	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder - ABACUS; (EUCTR2015-001112-35-GB); [Last Updated: 18 April 2016].	A1
163	EUCTR2015-004189-27-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY.; (EUCTR2015-004189-27-DE); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
164	EUCTR2015-005097-37-DE	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - ImmunoCobiVem; (EUCTR2015-005097-37-DE); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
165	EUCTR2015-005471-24-FR	ARCAGY-GINECO; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab - ATALANTE : ATezolizumab and Avastin in LAte recurrenceNT disease; (EUCTR2015-005471-24-FR); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
166	EUCTR2016-000250-35-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR CISPLATIN-BASED THERAPY; (EUCTR2016-000250-35-ES); [Last Updated: 8 August 2016].	A5
167	EUCTR2016-002579-83-ES	Janssen-Cilag International NV; A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or	A1

		Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - CALLISTO; (EUCTR2016-002579-83-ES); [Last Updated: 22 May 2017].	
168	EUCTR2016-002625-11-GR	F. Hoffman-La Roche Ltd.; AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT; (EUCTR2016-002625-11-GR); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
169	EUCTR2016-003795-49-FR	IFCT; A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC); (EUCTR2016-003795-49-FR); [Last Updated: 6 February 2017].	A1
170	EUCTR2016-004165-58-GB	Genentech, Inc; A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF MOXR0916 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR CISPLATIN-BASED THERAPY; (EUCTR2016-004165-58-GB); [Last Updated: 3 July 2017].	A5
171	EUCTR2016-004526-41-BE	Grand hôpital de Charleroi; A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE) - R-IMMUNE; (EUCTR2016-004526-41-BE); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
172	EUCTR2016-004744-11-NL	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT) - PERFECT; (EUCTR2016-004744-11-NL); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
173	JPRN-JapicCTI-132208	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Phase I Clinical Study of MPDL3280A in Patients with Advanced Solid Tumors; (JPRN-JapicCTI-132208); [Last Updated: 10 October 2016].	A2
174	JPRN-JapicCTI-142739	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY [IMvigor211]; (JPRN-JapicCTI-142739); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
175	JPRN-JapicCTI-163303	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (JPRN-JapicCTI-163303); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
176	JPRN-JapicCTI-	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A PHASE I, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, DOSE-ESCALATION	A1

	163325	STUDY OF CODRITUZUMAB, AN ANTI-GLYPICAN-3 MONOCLONAL ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA; (JPRN-JapicCTI-163325); [Last Updated: 16 August 2016].	
177	JPRN-JapicCTI-163427	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; JAPANESE VERSION COMPASSIONATE USE STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY; (JPRN-JapicCTI-163427); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
178	JPRN-JapicCTI-173481	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AT HIGH RISK OF DEVELOPING METASTASIS FOLLOWING NEPHRECTOMY; (JPRN-JapicCTI-173481); [Last Updated: 31 January 2017].	A1
179	NCT01375842	Genentech, Inc.; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered Intravenously As a Single Agent to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors or Hematologic Malignancies; (NCT01375842); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
180	NCT01633970	Genentech, Inc.; A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (NCT01633970); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
181	NCT01656642	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label Study of The Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma; (NCT01656642); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
182	NCT01688206	Hoffmann-La Roche; An Open-label, Multi-center, Dose Escalation Phase I Study of Single Agent RO5520985 (Vanucizumab), and in Combination With Atezolizumab, Administered as an Intravenous Infusion in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01688206); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
183	NCT01846416	Genentech, Inc.; A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of MPDL3280A in Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer; (NCT01846416); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
184	NCT01903993	Hoffmann-La Roche; A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON„SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE [POPLAR];	A1

		(NCT01903993); [Last Updated: 27 June 2016].	
185	NCT01984242	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT01984242); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
186	NCT01988896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT01988896); [Last Updated: 22 May 2017].	A2
187	NCT02008227	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy; (NCT02008227); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
188	NCT02013219	Hoffmann-La Roche; A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02013219); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
189	NCT02031458	Hoffmann-La Roche; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (NCT02031458); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
190	NCT02091141	Genentech, Inc.; My Pathway: An Open-Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib/Cobimetinib, Vismodegib, Alectinib, and Atezolizumab in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents; (NCT02091141); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
191	NCT02108652	Hoffmann-La Roche; A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (NCT02108652); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
192	NCT02174172	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of The Safety And Pharmacology of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered With Ipilimumab, Interferon-Alpha, or Other Immune-Modulating Therapies in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02174172); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
193	NCT02220842	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma or Atezolizumab Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02220842); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
194	NCT02298153	Incyte Corporation; A Phase 1 Study of Atezolizumab in Combination With Epcadostat in Subjects With Previously	A1

		Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110); (NCT02298153); [Last Updated: 22 May 2017].	
195	NCT02314481	University College, London; Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity - DARWIN II; (NCT02314481); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
196	NCT02323191	Hoffmann-La Roche; Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase Ib Study With Expansion Phase to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO5509554 (Emactuzumab) and MPDL3280A (Atezolizumab) Administered in Combination in Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT02323191); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
197	NCT02350673	Hoffmann-La Roche; A Phase 1b, Open-Label, Multi-Center, Dose Escalation Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of Cergutuzumab Amunaleukin, an Immunocytokine, Which Consists of a Variant of Interleukin 2 (IL 2v), That Targets Carcinoembryonic Antigen (CEA), and Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1), Administered Intravenously, in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT02350673); [Last Updated: 12 June 2017].	A2
198	NCT02366143	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02366143); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
199	NCT02367781	Hoffmann-La Roche; A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367781); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
200	NCT02367794	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02367794); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
201	NCT02400814	University of California, Davis; Pilot Study of MPDL3280A Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAR) in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer; (NCT02400814); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
202	NCT02409342	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409342);	A1

		[Last Updated: 10 July 2017].	
203	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02409355); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
204	NCT02410512	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02410512); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
205	NCT02431208	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma (Relapsed/Refractory and Post-Autologous Stem Cell Transplantation); (NCT02431208); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
206	NCT02450331	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection; (NCT02450331); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
207	NCT02451423	University of California, San Francisco; A Phase II Study of the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Subjects With Non-metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02451423); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
208	NCT02453984	University Medical Center Groningen; ImmunoPET Imaging With ⁸⁹ Zr-MPDL3280A in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, Bladder Cancer or Triple-negative Breast Cancer Prior to MPDL3280A Treatment; (NCT02453984); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
209	NCT02463994	University of Michigan Cancer Center; A Pilot Study of MPDL3280A (PD-L1) Antibody Therapy and Hypofractionated Image-guided Radiotherapy (HIGRT) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02463994); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
210	NCT02471846	Genentech, Inc.; A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacology of GDC-0919 Administered With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02471846); [Last Updated: 10 July 2017].	A2
211	NCT02478099	University Medical Center Groningen; MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung, Bladder and Triple Negative Breast Cancer After Investigational Imaging; (NCT02478099); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
212	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung	A1

		Cancer; (NCT02486718); [Last Updated: 3 July 2017].	
213	NCT02495636	Yale University; Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02495636); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
214	NCT02508870	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes; (NCT02508870); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
215	NCT02525757	M.D. Anderson Cancer Center; DETERRED: PD-L1 blockadE To Evaluate the Safety of Lung Cancer Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With MPDL3280A; (NCT02525757); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
216	NCT02530489	M.D. Anderson Cancer Center; Triple-Negative First-Line Study: Neoadjuvant Trial of Nab-Paclitaxel and MPDL3280A, a Pdl-1 Inhibitor in Patients With Triple Negative Breast Cancer; (NCT02530489); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
217	NCT02543645	Celldex Therapeutics; A Phase I/II, Open Label, Dose-escalation Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Cancer; (NCT02543645); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
218	NCT02589717	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy.; (NCT02589717); [Last Updated: 14 November 2016].	A1
219	NCT02596971	Hoffmann-La Roche; A Phase IB/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus CHOP in Patients With Follicular Lymphoma or Rituximab Plus CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02596971); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
220	NCT02599454	University of California, Davis; A Phase I Trial of an Immune Checkpoint Inhibitor Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02599454); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
221	NCT02605915	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Trastuzumab Emtansine or With Trastuzumab and Pertuzumab (With and Without Docetaxel) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Atezolizumab With Doxorubicin and Cyclophosphamide in HER2-Negative Breast Cancer; (NCT02605915); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
222	NCT02609984	Immune Design; A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial of CMB305 (Sequentially Administered LV305 and G305) and Atezolizumab in Patients With Locally Advanced, Relapsed, or Metastatic Sarcoma Expressing NY-ESO-1; (NCT02609984); [Last Updated: 10 July 2017].	A1

223	NCT02630186	Clovis Oncology, Inc.; A Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) Administered in Combination With MPDL3280A in Patients With Activating EGFR Mutation-positive (EGFR _m) Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02630186); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
224	NCT02631577	Hoffmann-La Roche; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB PLUS LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA; (NCT02631577); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
225	NCT02650713	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic CEA-Positive Solid Tumors; (NCT02650713); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
226	NCT02655822	Corvus Pharmaceuticals, Inc.; A Phase 1/1b, Open-Label, Multicenter, Repeat-Dose, Dose-Selection Study of CPI-444 as Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Selected Incurable Cancers; (NCT02655822); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
227	NCT02657434	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02657434); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
228	NCT02659384	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; A Phase II Study of the Anti-PDL1 Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid to Investigate Safety and Efficacy of This Combination in Recurrent Platinum-resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Adenocarcinoma; (NCT02659384); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
229	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals; A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 2 Study of Atezolizumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer, With a Phase 1b Lead in Phase; (NCT02708680); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
230	NCT02715531	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Phase Ib Study of The Safety and Tolerability of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Patients With Solid Tumors; (NCT02715531); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
231	NCT02716038	Columbia University; A Single-arm, Phase II Study of Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02716038); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
232	NCT02724878	Dana-Farber Cancer Institute; Phase II Study of Atezolizumab +	A1

		Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; (NCT02724878); [Last Updated: 22 May 2017].	
233	NCT02729896	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Rituximab in Combination With Atezolizumab Plus Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; (NCT02729896); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
234	NCT02748889	Giuseppe Giaccone; An Open Label, Randomized Phase I/II Trial of Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02748889); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
235	NCT02763579	Hoffmann-La Roche; A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT02763579); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
236	NCT02784483	Yale University; Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma; (NCT02784483); [Last Updated: 12 December 2016].	A1
237	NCT02788279	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Three-Arm, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy vs. Regorafenib in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Colorectal Adenocarcinoma; (NCT02788279); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
238	NCT02792192	Hoffmann-La Roche; A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED WITH OR WITHOUT BACILLE CALMETTE-GUÉRIN IN PATIENTS WITH HIGH-RISK NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER; (NCT02792192); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
239	NCT02794571	Genentech, Inc.; A Phase Ia/Ib Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors; (NCT02794571); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
240	NCT02813785	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [IMpower210]; (NCT02813785); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
241	NCT02814669	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib, Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Radium-223 Dichloride in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor; (NCT02814669); [Last	A1

		Updated: 3 July 2017].	
242	NCT02825940	Hoffmann-La Roche; A Phase I, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously as a Single Agent to Chinese Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT02825940); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
243	NCT02839707	National Cancer Institute (NCI); A Randomized, Phase II/III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and CTEP-Supplied Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab and CTEP-Supplied Atezolizumab Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab in Platinum Resistant Ovarian Cancer; (NCT02839707); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
244	NCT02844816	National Cancer Institute (NCI); Phase II Trial of Atezolizumab in BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02844816); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
245	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab (PD-L1 mAb) in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib for Patients With Relapsed, Refractory or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); (NCT02846623); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
246	NCT02848651	Genentech, Inc.; A Phase II Single-arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-based Diagnostics; (NCT02848651); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
247	NCT02849496	National Cancer Institute (NCI); A Phase II Multiple-Arm, Open-Label, Randomized Study of PARP Inhibition (Veliparib; ABT-888) and Anti-PD-L1 Therapy (Atezolizumab; MPDL3280A) Either Alone or in Combination in Homologous DNA Repair (HDR) Deficient Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02849496); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
248	NCT02862275	National Cancer Institute (NCI); A Pilot Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Following Adoptive Cell Transfer in Active Hematologic or Solid Tumor Malignancies; (NCT02862275); [Last Updated: 19 June 2017].	A2
249	NCT02873195	Academic and Community Cancer Research United; BACCI: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Capecitabine Bevacizumab Plus Atezolizumab Versus Capecitabine Bevacizumab Plus Placebo in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02873195); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
250	NCT02876224	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cobimetinib In Combination With Bevacizumab and Immunotherapy When Administered in Patients With Gastrointestinal and Other Tumors; (NCT02876224); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
251	NCT02883062	National Cancer Institute (NCI); Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (TNBC); (NCT02883062); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
252	NCT02891824	ARCAGY/ GINECO GROUP; A Randomized, Double-blinded, Phase III Study of Atezolizumab Versus Placebo in Patients	A1

		With Late Relapse of Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated by Platinum-based Chemotherapy and Bevacizumab; (NCT02891824); [Last Updated: 6 February 2017].	
253	NCT02892318	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Patients With Acute Myeloid Leukemia; (NCT02892318); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
254	NCT02902029	University Hospital, Essen; A Phase II, Open-label, Randomized-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody Atezolizumab for the Treatment in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma; (NCT02902029); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
255	NCT02908672	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFV600 Mutation-Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma; (NCT02908672); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
256	NCT02912559	National Cancer Institute (NCI); Randomized Trial of FOLFOX Alone or Combined With Atezolizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair or Microsatellite Instability; (NCT02912559); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
257	NCT02914470	The Netherlands Cancer Institute; A Phase 1b to Assess the Safety and Tolerability of Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab, an Antibody That Targets Programmed Death Ligand 1 (PD-L1), in Patients With Advanced Breast Cancer and Gynaecologic Cancer; (NCT02914470); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
258	NCT02921269	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Bevacizumab in Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer; (NCT02921269); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
259	NCT02926833	Kite Pharma, Inc.; A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); (NCT02926833); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
260	NCT02927301	Genentech, Inc.; A Phase II, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Patients With Stage IB, II, or IIIA Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT02927301); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
261	NCT02928406	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (NCT02928406); [Last	A1

		Updated: 3 July 2017].	
262	NCT02935361	University of Southern California; A Phase I/II Multicenter Study Combining Guadecitabine, a DNA Methyltransferase Inhibitor, With Atezolizumab, an Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Intermediate or High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia; (NCT02935361); [Last Updated: 6 February 2017].	A1
263	NCT02982694	Vall d'Hebron Institute of Oncology; A Phase II Open-label Study With the Anti-PD-L1 Atezolizumab Monoclonal Antibody in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Chemotherapy Resistant Colorectal Cancer and MSI-like Molecular Signature; (NCT02982694); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
264	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Pilot Safety Study and Single Arm Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin With Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Metastatic and Muscle Invasive Bladder Cancer, Respectively; (NCT02989584); [Last Updated: 22 May 2017].	A2
265	NCT02992912	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; A Phase II Study to Assess the Efficacy of the Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Patients With Metastatic Tumours; (NCT02992912); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
266	NCT02994576	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; A Single-arm Phase 2 Study of Atezolizumab as Induction Therapy in Stage IB-III A Non N2 Resectable and Untreated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); (NCT02994576); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
267	NCT02997228	National Cancer Institute (NCI); Colorectal Cancer Metastatic MSI-High Immuno-Therapy (COMMIT) Study: A Randomized Phase III Study of mFOLFOX6/Bevacizumab Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab or Atezolizumab Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Microsatellite Instability-High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer; (NCT02997228); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
268	NCT03007719	Lawrence Fong; Functional Imaging of T-cell Activation With [18F]F-AraG in Bladder Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Standard of Care Atezolizumab; (NCT03007719); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
269	NCT03013218	Alexo Therapeutics, Inc.; A Phase 1, Dose Escalation Study of ALX148 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphoma; (NCT03013218); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
270	NCT03014648	University of Pittsburgh; A Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients Previously Treated With PD-1-directed Therapy; (NCT03014648); [Last Updated: 16 January 2017].	A1
271	NCT03016312	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of,	A1

		Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen; (NCT03016312); [Last Updated: 3 July 2017].	
272	NCT03024216	University of Hawaii; Phase Ib Study Assessing Different Sequencing Regimens of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer; (NCT03024216); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
273	NCT03024437	Roberto Pili; A Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma; (NCT03024437); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
274	NCT03024996	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) as Adjuvant Therapy in Patients With Renal Cell Carcinoma at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy; (NCT03024996); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
275	NCT03038100	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomized, Study of Atezolizumab Versus Placebo Administered in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab to Patients With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT03038100); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
276	NCT03041311	G1 Therapeutics, Inc.; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib in Patients With Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (NCT03041311); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
277	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique; A Randomized Non-comparative Phase II Study of Anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or Chemotherapy as Second-line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC); (NCT03059667); [Last Updated: 21 March 2017].	A1
278	NCT03063762	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multi-Center, Randomized, Dose-Escalation, Phase 1b Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281, in Combination With Atezolizumab ± Bevacizumab, Following Obinutuzumab Pre-Treatment, in Patients With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma; (NCT03063762); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
279	NCT03073525	Gradalis, Inc.; A Randomized, Intra-patient Crossover, Safety, Biomarker and Anti-Tumor Activity Assessment of the Combination of Atezolizumab and Vigil in Patients With Advanced Gynecological Cancers; (NCT03073525); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
280	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Single-Arm Open-Label Study Of The Combination Of Atezolizumab And Bevacizumab In Rare Solid Tumors; (NCT03074513); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
281	NCT03087864	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA); PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal	A1

		Cancer: a Phase II Feasibility Study of Atezolizumab and Chemoradiation.; (NCT03087864); [Last Updated: 10 July 2017].	
282	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin As First-Line Treatment in Metastatic Urothelial Cancer: A Multicenter Randomized Phase II Study of Two Alternative Dosing Schedules; (NCT03093922); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
283	NCT03101280	Hoffmann-La Roche; A Phase IB Combination Study of Rucaparib (CO-338) and Atezolizumab (MPDL3280A) in Participants With Solid Tumors and Advanced Gynecologic Cancers, With a Focus on Ovarian Cancer; (NCT03101280); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
284	NCT03102242	Alliance Foundation Trials, LLC.; Phase II Trial of Induction Immunotherapy With Atezolizumab for Patients With Unresectable Stage IIIA and IIIB NSCLC Eligible for Chemoradiotherapy With Curative Intent.; (NCT03102242); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
285	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-cohort, Proof-of-principle Study to Investigate the Efficacy of Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors; (NCT03108131); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
286	NCT03115801	Weill Medical College of Cornell University; A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death - 1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies; (NCT03115801); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
287	NCT03120676	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Phase II Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; (NCT03120676); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
288	NCT03123055	BioClin Therapeutics, Inc.; A Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Phase 1b Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined With Atezolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy; (NCT03123055); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
289	NCT03125902	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Paclitaxel Compared With Placebo With Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Inoperable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03125902); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
290	NCT03125928	Fox Chase Cancer Center; Single Arm, Phase IIA Clinical Trial Assessing The Safety And Efficacy of Atezolizumab in Combination With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer; (NCT03125928); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
291	NCT03127007	Grand Hôpital de Charleroi; A Phase Ib/II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined With Radio-chemotherapy in a Preoperative Setting for Patients With	A1

		Localized Rectal Cancer; (NCT03127007); [Last Updated: 8 May 2017].	
292	NCT03133390	New York University School of Medicine; A Randomized Phase II Trial of Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients With Advanced/Unresectable Urothelial Cancer; (NCT03133390); [Last Updated: 19 June 2017].	A5
293	NCT03138889	Nektar Therapeutics; A Phase 1b, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of NKTR 214 and Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT03138889); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
294	NCT03141684	National Cancer Institute (NCI); A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody (Atezolizumab) in Alveolar Soft Part Sarcoma; (NCT03141684); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
295	NCT03147040	The Netherlands Cancer Institute; AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATeZOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer: GELATO-trial; (NCT03147040); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
296	NCT03148418	Hoffmann-La Roche; An Open-Label, Multicenter Extension Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study; (NCT03148418); [Last Updated: 10 July 2017].	A5
297	NCT03154827	BioLineRx, Ltd.; A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study; (NCT03154827); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
298	NCT03158389	University Hospital Heidelberg; Umbrella Protocol for Phase I/IIa Trials of Molecularly Matched Targeted Therapies Plus Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Without MGMT Promoter Methylation: NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-18); (NCT03158389); [Last Updated: 29 May 2017].	A1
299	NCT03164993	Oslo University Hospital; ALICE: A Randomized Placebo-controlled Phase II Study Evaluating Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer; (NCT03164993); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
300	NCT03170960	Exelixis; A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; (NCT03170960); [Last Updated: 12 June 2017].	A1
301	NCT03174197	M.D. Anderson Cancer Center; Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Clinical Efficacy of Atezolizumab (aPDL1) in Combination With Temozolomide and Radiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM); (NCT03174197); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
302	NCT03175432	M.D. Anderson Cancer Center; Phase II Study of BEvacizumab in Combination With ATeZOlizumab in Patients With Untreated	A1

		Melanoma Brain Metastases (BEAT-MBM); (NCT03175432); [Last Updated: 3 July 2017].	
303	NCT03178552	Hoffmann-La Roche; A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial); (NCT03178552); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
304	NCT03178851	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib Study Evaluating Cobimetinib Plus Atezolizumab in Patients With Advanced BRAF V600 Wild-Type Melanoma Who Have Progressed During or After Treatment With Anti-PD-1 Therapy; (NCT03178851); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
305	NCT03179943	Fox Chase Cancer Center; GU-114: Overcoming Atezolizumab Resistance With Epigenetic Therapy in Urothelial Cancer; (NCT03179943); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
306	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center; Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas; (NCT03181100); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
307	NCT03191786	Hoffmann-La Roche; A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIb Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy; (NCT03191786); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
308	NCT03193190	Hoffmann-La Roche; A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer); (NCT03193190); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
309	NCT03197935	Hoffmann-La Roche; A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer; (NCT03197935); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
310	NCT03201458	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib Versus Atezolizumab Monotherapy in Participants With Unresectable Cholangiocarcinoma; (NCT03201458); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
311	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer; (NCT03202316); [Last Updated: 10 July 2017].	A1

312	NCT03206047	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Trial of Atezolizumab (MPDL3280A), SGI-110 and CDX-1401 Vaccine in Recurrent Ovarian Cancer; (NCT03206047); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
313	NCT03206203	Vanderbilt-Ingram Cancer Center; A Phase II Trial of Atezolizumab (Anti-PDL1) With Carboplatin in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (NCT03206203); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
314	NCT03208712	University of Michigan Cancer Center; Pilot Trial of Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy; (NCT03208712); [Last Updated: 10 July 2017].	A1
315	PER-027-15	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (PER-027-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
316	PER-028-15	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,; A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER; (PER-028-15); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
EU-CTR			
317	2011-001422-23	Genentech Inc; A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) Administered Intravenously as a Single Agent to Patients with Locally Advanced or Metasta; (2011-001422-23, PCD4989g)	A1
318	2013-000177-69	Genentech Inc.; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-000177-69, GO28625)	A1
319	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; A Phase Ii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer A; (2013-001142-34, GO28753)	A1
320	2013-001484-23	BOOG Study Center; Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus Paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer (Tr; (2013-001484-23, Triple-B)	A1

321	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cell Car; (2013-003167-58, WO29074)	A1
322	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32, GO28754)	A1
323	2013-003331-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Can; (2013-003331-30, GO28915)	A1
324	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61, MO29112)	A1
325	2014-002230-32	F. Hoffman-La Roche Ltd. realizado en España por Roche Farma S.A.; A Multistage, Phase Ii, Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib in Combination with Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer; (2014-002230-32, WO29479)	A1
326	2014-002835-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Phase Ib Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Activity of Ro7009789 (Cd40 Agonist) in Combination Wi; (2014-002835-32, BP29392)	A2
327	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine For; (2014-003083-21, GO29431)	A1
328	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-PdL1 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamou; (2014-003106-33, GO29432)	A1
329	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemoth; (2014-003205-15, GO29527)	A1
330	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemot; (2014-003206-32, GO29537)	A1
331	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxe;	A1

		(2014-003207-30, GO29436)	
332	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mpdl3280a (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin - Paclitaxel or Mpdl3280a in Combination; (2014-003208-59, GO29437)	A1
333	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or M; (2014-003231-19, GO29294)	A1
334	2014-004684-20	Roche Farma S.A en nombre de F. Hoffmann-La Roche LTD; A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (2014-004684-20, WO29637)	A1
335	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early-Phase, Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Anti-Pd-L1 Antibody (Mpdl3280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41, GO29664)	A1
336	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo - Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin; (2014-005017-23, FM-14-B02)	A1
337	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Nab-Paclitaxel Compared with Placebo with Nab-Paclitaxel for Patients with P; (2014-005490-37, WO29522)	A1
338	2014-005603-25	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Mpdl3280a (Anti-Pd-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with Pd-L1-Selected, High Risk Muscle Invasive Bladder C; (2014-005603-25, WO29636)	A1
339	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open-Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-000269-30, MO29518)	A1
340	2015-000907-19	University Medical Center Groningen; MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imaging; (2015-000907-19, ML29755)	A1
341	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35, 010463QM)	A1
342	2015-002467-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or	A1

		refractory follicular lymphoma; (2015-002467-42, BO29562)	
343	2015-003605-42	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed; (2015-003605-42, GO29438)	A1
344	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Patients W; (2015-004189-27, WO30085)	A1
345	2015-004601-17	European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC); A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi; (2015-004601-17, 1508-GCG)	A1
346	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu; (2015-004845-25, BO29561)	A1
347	2015-004861-97	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase I/iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Antipd-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Ce; (2015-004861-97, GO30081)	A1
348	2015-005007-86	Kite EU B.V.; A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1); (2015-005007-86)	A1
349	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti; (2015-005097-37, ImmunoCobiVem_2015)	A1
350	2015-005471-24	Arcagy-Gineco; A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem; (2015-005471-24, GINECO-OV236b)	A1
351	2016-000202-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi; (2016-000202-11, GO30182)	A1
352	2016-000250-35	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin Alone I; (2016-000250-35, WO30070)	A5

353	2016-001881-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developi; (2016-001881-27, WO39210)	A1
354	2016-002482-54	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 M; (2016-002482-54, CO39262)	A1
355	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV; A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N; (2016-002579-83, 54767414LUC2001)	A1
356	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11, MO29983)	A1
357	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate; (2016-003092-22, CO39385)	A1
358	2016-003795-49	Ifct; A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung can; (2016-003795-49, IFCT-1603)	A1
359	2016-004024-29	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Paclitaxel Compared with Placebo with Paclitaxel for Patients; (2016-004024-29, MO39196)	A1
360	2016-004165-58	Genentech Inc; A Phase Ii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Moxr0916 in Combination with Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Patients with Untreated Locally Advanced or Me; (2016-004165-58, GO39590)	A5
361	2016-004526-41	Grand hôpital de Charleroi; A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE); (2016-004526-41, ONCOGHdC2015-02)	A1
362	2016-004744-11	Academic Medical Center; PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT); (2016-004744-11, PERFECT)	A1
363	2017-000358-20	G1 Therapeutics; Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; (2017-000358-20, G1T28-05)	A1

PharmNet.Bund			
364	2013-001142-34	F. Hoffmann-La Roche. Ltd.; A Phase Ii, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non Small Cell Lung Cancer after Platinum Failure; (2013-001142-34)	A1
365	2013-003167-58	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Administered as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients with Untreated Advanced Renal Cellcarcinoma; (2013-003167-58)	A1
366	2013-003330-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Pd L1 Positive Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer; (2013-003330-32)	A1
367	2013-003331-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non Small Cell Lung Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2013-003331-30)	A1
368	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Multi Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker Driven Maintenance Treatment for First Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul); (2014-001017-61)	A1
369	2014-003083-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine Forpd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Non Squamous or Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003083-21)	A1
370	2014-003106-33	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study of Mpdl3280a (Anti Pd11 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatinfor Pd L1 Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003106-33)	A1
371	2014-003205-15	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib Iiia Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003205-15)	A1
372	2014-003206-32	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpdl3280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab Paclitaxel for Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003206-32)	A1
373	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpdl3280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Carboplatin + Paclitaxel with or	A1

		without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy Naïve Patients with Stage Iv Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003207-30)	
374	2014-003208-59	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti Pd L1 Antibody) in Combination With carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With carboplatin+Nab Paclitaxel Versus carboplatin+Nab Paclitaxel in Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non Small Cell Lung Cancer; (2014-003208-59)	A1
375	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2014-003231-19)	A1
376	2014-004684-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A PHASE III, OPEN LABEL, RANDOMIZED STUDY OF Atezolizumab (Anti PD L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA; (2014-004684-20)	A1
377	2014-004697-41	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Early Phase, Multicenter, Open Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Mpd13280a) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors; (2014-004697-41)	A1
378	2014-005017-23	Fondazione Michelangelo Avanzamento dello studio e cura dei tumori; Neo Adjuvant study with the PDL1 directed antibody in Triple Negative, Early High Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab paclitaxel and carboplatin; (2014-005017-23)	A1
379	2014-005490-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) in Combination with Nab Paclitaxel Compared with Placebo with Nab Paclitaxel for Patients with Previously Untreated Metastatic Triple Negative Breast Cancer; (2014-005490-37)	A1
380	2014-005603-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients with High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma after Surgical Resection; (2014-005603-25)	A1
381	2015-000269-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd; An Open Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors; (2015-000269-30)	A1
382	2015-001112-35	Queen Mary University of London; A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder; (2015-001112-35)	A1
383	2015-004189-27	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter,	A1

		Double Blind, Placebo Controlled Phase Ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab Placebo in Patients with Her2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy; (2015-004189-27)	
384	2015-004845-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma; (2015-004845-25)	A1
385	2015-004861-97	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase I/IIi, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti PD L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer; (2015-004861-97)	A1
386	2015-005007-86	Kite Pharma Inc.; A Phase 1/2 Multi Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA 1); (2015-005007-86)	A1
387	2015-005097-37	University Hospital Essen; A phase II, multicenter, open label, randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti PD L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma Multizentrische, offene, randomisierte, klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer sequentiellen Therapie mit Cobimetinib plus Vemurafenib gefolgt von einer Immuntherapie mit dem PD L1 Antikörper Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600 Mutation; (2015-005097-37)	A1
388	2016-000202-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, open label, multicenter, three arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma; (2016-000202-11)	A1
389	2016-002482-54	F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase III, Double Blinded, Randomized, Placebo Controlled Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated Brafv600 Mutation Positive Patients with Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; (2016-002482-54)	A1
390	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11)	A1
391	2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd.; A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti PD L1 Antibody) in	A1

		Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer after Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen; (2016-003092-22)	
--	--	---	--

Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)

Da die Suchstrategien für die Haupt- und Sensitivitätsanalyse identisch sind (bis auf *), werden sie nachfolgend nur einmal dargestellt.

Register	Trefferzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	230	230	0
WHO ICTRP	225	225	0
EU-CTR	78	78	0
PharmNet.Bund	30	30	0
Summe	$\Sigma = 563$	$\Sigma = 563$	$\Sigma = 0$

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00003105	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT00003105, 97-095, CDR0000065841, NCI-G97-1339); [Last Updated: July 2, 2013].	A2
2	NCT00003133	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Advanced Bladder Cancer; (NCT00003133, 97-106, CDR0000065899, NCI-G97-1358); [Last Updated: June 26, 2013].	A1
3	NCT00003342	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Bladder or Kidney Cancer; (NCT00003342, 97-114, MSKCC-97114, NCI-G98-1438); [Last Updated: July 2, 2013].	A2
4	NCT00003744	Dana-Farber Cancer Institute, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Salivary Gland Cancer That Cannot Be Removed During Surgery; (NCT00003744, 98-168, P30CA006516, DFCI-98168, LILLY-DFCI-98168, NCI-G99-1496); [Last Updated: January 17, 2017].	A1
5	NCT00003930	Radiation Therapy Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer;	A1

		(NCT00003930, RTOG-9906, CDR0000067122, RTOG-DEV-14321); [Last Updated: October 13, 2015].	
6	NCT00004095	Northwestern University, National Cancer Institute (NCI); Irinotecan Plus Gemcitabine in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors; (NCT00004095, NU 98X3, NU-98X3, P-UPJOHN-976475157, NCI-G99-1588); [Last Updated: April 14, 2017].	A2
7	NCT00004223	Eastern Cooperative Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Docetaxel and Gemcitabine in Treating Patients With Progressive Regional or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00004223, CDR0000067464, E-2899); [Last Updated: January 26, 2010].	A2
8	NCT00005086	University of Chicago, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage IV Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00005086, 11203, UCCRC-11203, NCI-G00-1733); [Last Updated: September 4, 2013].	A2
9	NCT00005644	Eastern Cooperative Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium and Decreased Kidney Function; (NCT00005644, CDR0000067810, E-5899); [Last Updated: September 29, 2012].	A2
10	NCT00005831	National Cancer Institute (NCI); Trastuzumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Urinary Tract Cancer; (NCT00005831, NCI-2012-03187, UMCC-9955, U01CA062487, N01CM17101, CDR0000067845); [Last Updated: January 11, 2013].	A2
11	NCT00005926	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Gemcitabine, Herceptin and Radiation to Treat Cancer of the Pancreas; (NCT00005926, 000161, 00-C-0161); [Last Updated: March 3, 2008].	A1
12	NCT00005958	Amgen, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Locally Recurrent or Advanced Urothelium Cancer; (NCT00005958, CDR0000067939, AMGEN-GCSF-990125, NCI-V00-1594); [Last Updated: December 3, 2013].	A2
13	NCT00006105	University of Chicago, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine, Cisplatin, and Amifostine Following Surgery in Treating Patients With Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT00006105, 9193, UCCRC-9193, UCCRC-CTRC-9806, NCI-G00-1831); [Last Updated: September 4, 2013].	A1
14	NCT00006118	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), National Cancer Institute (NCI); Cisplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine in Treating Patients With Progressive Unresectable Regional or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00006118, CDR0000068131, FRE-GERCOR-U99-1, EU-20030); [Last Updated: July 23, 2008].	A2
15	NCT00006351	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; SCH 66336 Plus Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urinary Tract; (NCT00006351, EORTC-16997, EORTC-GU-16997, EORTC-PAMM-16997); [Last Updated: September 20, 2012].	A2

16	NCT00014274	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium; (NCT00014274, EORTC-30986, EORTC-GU-30986); [Last Updated: June 11, 2013].	A5
17	NCT00014287	University of Pittsburgh, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Bladder Cancer; (NCT00014287, 99-039, CDR0000068527, LILLY-PCI-99039, PCI-IRB-990814, NCI-G01-1926); [Last Updated: December 18, 2013].	A1
18	NCT00014456	Dartmouth-Hitchcock Medical Center, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT00014456, D9933, P30CA023108, DMS-9933, NCI-G01-1933); [Last Updated: August 27, 2013].	A1
19	NCT00014534	Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer; (NCT00014534, CALGB-90104, P30CA008748, MSKCC-00138, NCI-G01-1935, CDR0000068554); [Last Updated: July 12, 2016].	A1
20	NCT00022191	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC, National Cancer Institute (NCI), Groupe D'Etude des Tumeurs Uro-Genitales, Institute of Cancer Research United Kingdom, Central European Cooperative Oncology Group, NCIC Clinical Trials Group, Southwest Oncology Group, German Association of Urologic Oncology, Spanish Oncology Genito-Urinary Group, Medical Research Council; Cisplatin Plus Gemcitabine With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Urinary Tract Cancer; (NCT00022191, EORTC-30987, CAN-NCIC-BL7, CECOG-EORTC-30987, GAUO-EORTC-30987, GETUG-EORTC-30987, SOGUG-EORTC-30987, SWOG-30987, NCRI-CRUK-BA11, MRC-BA11); [Last Updated: June 11, 2013].	A2
21	NCT00022633	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S0028, Gemcitabine and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced or Recurrent Cancer of the Urinary Tract; (NCT00022633, CDR0000068837, S0028, U10CA032102); [Last Updated: July 8, 2016].	A2
22	NCT00028756	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC, National Cancer Institute (NCI), Groupe D'Etude des Tumeurs Uro-Genitales, Institute of Cancer Research United Kingdom, NCIC Clinical Trials Group, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie; Comparison of Immediate and Delayed Adjuvant Chemotherapy in Treating Patients Who Have Undergone a Radical Cystectomy for Stage III or Stage IV Transitional Cell Carcinoma of the Bladder Urothelium; (NCT00028756, EORTC 30994, EORTC-30994, CDR0000069130, CAN-NCIC-EORTC-30994, ACOSOG-EORTC-30994, NCRI-BLADDER-EORTC-30994, UKCCCR-EORTC-30994, FNCLCC-GETUG-EORTC-30994, N02CM62212, 2005-003741-13); [Last Updated: August 1, 2016].	A1
23	NCT00028860	Tulane University Health Sciences Center, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy Following Surgery	A1

		in Treating Patients With Urinary Tract Cancer; (NCT00028860, TULCC-RM-002, CDR0000069142, AMGEN-TULCC-RM-002, BMS-TULCC-RM-002); [Last Updated: July 9, 2013].	
24	NCT00034593	Eli Lilly and Company; A Phase 2 Trial of ALIMTA (Pemetrexed) Plus Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT00034593, 4699, H3E-MC-JMEV); [Last Updated: July 18, 2006].	A2
25	NCT00041106	National Cancer Institute (NCI); Gefitinib Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00041106, NCI-2012-02818, CALGB-90102, CDR0000069443, U10CA031946); [Last Updated: June 4, 2013].	A2
26	NCT00045630	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S0219, Combination Chemotherapy Followed By Observation or Surgery in Patients With Stage II or Stage III Cancer of the Urothelium; (NCT00045630, CDR0000256921, S0219, U10CA032102); [Last Updated: April 16, 2013].	A1
27	NCT00053209	Eastern Cooperative Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Pemetrexed Disodium and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium; (NCT00053209, CDR0000269302, ECOG-E4802); [Last Updated: November 30, 2012].	A2
28	NCT00054626	Fondazione C.N.R./Regione Toscana "G. Monasterio" Pisa Italy, National Cancer Institute (NCI); Cisplatin and Gemcitabine Compared With Observation in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Bladder Cancer; (NCT00054626, CDR0000258426, ITNRC-CU02.00447ST/97, NCI-V02-1715); [Last Updated: December 17, 2013].	A1
29	NCT00055601	Radiation Therapy Oncology Group, National Cancer Institute (NCI), Eastern Cooperative Oncology Group, NRG Oncology; Combination Chemotherapy and Radiation Therapy With/Without Surgery In Patients With Stage II/III Bladder Cancer; (NCT00055601, RTOG 0233, CDR0000258303, ECOG-R0233, NCI-2011-01578); [Last Updated: May 3, 2017].	A1
30	NCT00055835	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S0121, Neoadjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Urothelium; (NCT00055835, CDR0000271309, S0121, U10CA032102); [Last Updated: January 30, 2013].	A1
31	NCT00068393	Eastern Cooperative Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Doxorubicin and Gemcitabine in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Unresectable Renal Cell Carcinoma; (NCT00068393, CDR0000322258, E8802, U10CA021115); [Last Updated: January 4, 2013].	A1
32	NCT00068549	Gynecologic Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Radiation Therapy Plus Cisplatin and Gemcitabine in Treating Patients With Cervical Cancer; (NCT00068549, GOG-9912, NCI-2012-02553, CDR0000327715, U10CA027469); [Last	A1

		Updated: December 23, 2014].	
33	NCT00075504	National Cancer Institute (NCI); Triapine and Gemcitabine Hydrochloride in Gallbladder Cancer; (NCT00075504, NCI-2012-03030, 6254, U01CA062505, N01CM62204); [Last Updated: August 31, 2015].	A1
34	NCT00080795	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Neoadjuvant Ifosfamide, Doxorubicin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients Who Are Undergoing Radical Cystectomy for Locally Advanced Carcinoma (Cancer) of the Urothelium; (NCT00080795, CDR0000355361, MDA-ID-01317, ID01-317); [Last Updated: October 18, 2012].	A1
35	NCT00082706	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Fluorouracil, Leucovorin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Adenocarcinoma of the Urothelium or Urachal Remnant; (NCT00082706, ID03-0111, P50CA091846, P30CA016672, MDA-ID-030111, CDR0000355828, NCI-2012-01305); [Last Updated: December 19, 2016].	A2
36	NCT00089024	University of Nebraska, National Cancer Institute (NCI); Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer; (NCT00089024, 035-04, P30CA036727, UNMC-03504); [Last Updated: June 1, 2010].	A1
37	NCT00089128	Medical University of South Carolina; Gemcitabine and Irinotecan in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00089128, CDR0000378047, MUSC-100615, PHARMACIA-440EONCO020298, MUSC-HR-10212); [Last Updated: April 26, 2012].	A2
38	NCT00096993	Genentech Inc.; A Study to Evaluate rhuMab 2C4 and Gemcitabine in Subjects With Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer; (NCT00096993, TOC3258g); [Last Updated: June 8, 2015].	A1
39	NCT00101842	Eli Lilly and Company; Gemcitabine and Platinol Followed by Pemetrexed and Gemcitabine in Patients With Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00101842, 9439, H3E-US-S066); [Last Updated: August 24, 2006].	A2
40	NCT00127595	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris; Oxaliplatin With Gemcitabine in Patients With Carcinoma of the Urothelial Tract; (NCT00127595, GEMOX); [Last Updated: August 23, 2005].	A2
41	NCT00136175	University of Michigan Cancer Center; Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in the Treatment of Patients With Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder; (NCT00136175, UMCC 9910); [Last Updated: January 20, 2015].	A1
42	NCT00146276	Association of Urogenital Oncology (AUO), Eli Lilly and Company; Adjuvant Versus Progression-Triggered Gemcitabine Monotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT00146276, B9E-MC-S062, AB 22/00); [Last Updated: September 26, 2006].	A1
43	NCT00151034	University of Michigan Cancer Center, Genentech Inc.; Trastuzumab (Herceptin), Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in Advanced Urothelial Cancer; (NCT00151034,	A2

		UMCC 9955); [Last Updated: January 20, 2015].	
44	NCT00173862	National Taiwan University Hospital; Gemcitabine and Ifosfamide As a Second-Line Systemic Chemotherapy for Cisplatin -Failed Advanced TCC; (NCT00173862, 15511); [Last Updated: July 23, 2007].	A1
45	NCT00191100	Eli Lilly and Company; Comparative Study of Gemcitabine,Cisplatin and Radiation Versus Cisplatin and Radiation in Cancer of the Cervix; (NCT00191100, 4015, B9E-MC-JHQS); [Last Updated: August 8, 2009].	A1
46	NCT00191477	Eli Lilly and Company; Instillation of Gemcitabine in Patients With Superficial Bladder Cancer; (NCT00191477, 6138, B9E-MC-S274); [Last Updated: September 24, 2009].	A1
47	NCT00191490	Eli Lilly and Company, Aventis Pharmaceuticals; A Randomized Study Evaluating the Feasibility and Activity of Three Different Combination With Gemcitabine as First Line Therapy for Non Small Cell Lung Cancer; (NCT00191490, 6549, B9E-IT-JHSC); [Last Updated: January 24, 2007].	A1
48	NCT00191607	Eli Lilly and Company; A Randomized Trial for Patients With Platinum Resistant Ovarian, Fallopian or Primary Peritoneal Cancer; (NCT00191607, 6890, B9E-US-S301); [Last Updated: January 24, 2007].	A1
49	NCT00191646	Eli Lilly and Company; An Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer Study for Patients That Have Not Received Prior Chemotherapy; (NCT00191646, 6891, B9E-US-S302); [Last Updated: February 28, 2011].	A1
50	NCT00191711	Eli Lilly and Company; Intravesical Gemcitabine Instillation Followed by Transurethral Resection for the Treatment of Patients With Superficial Bladder Cancer at Low Risk; (NCT00191711, 8332, B9E-MC-S346); [Last Updated: January 24, 2007].	A1
51	NCT00191971	Eli Lilly and Company; 2nd Line Gemcitabine Monotherapy for Transitional Cell Carcinoma of Urothelium (TCC) After CDDP Regimen; (NCT00191971, 7994, B9E-JE-BL21); [Last Updated: November 5, 2007].	A1
52	NCT00192049	Eli Lilly and Company; A Randomized Study Comparing Single Agent Gemcitabine Intravesical Therapy Versus Mitomycin C in Patients With Intermediate Risk Superficial Bladder Cancer; (NCT00192049, 8048, B9E-MC-S344); [Last Updated: May 16, 2007].	A1
53	NCT00227721	Robert Morris, National Cancer Institute (NCI), Barbara Ann Karmanos Cancer Institute; Gemcitabine and Docetaxel in Treating Patients With Relapsed or Refractory Ovarian Epithelial or Peritoneal Cancer; (NCT00227721, CDR0000445432, P30CA022453, WSU-C-2713); [Last Updated: February 22, 2017].	A1
54	NCT00234039	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S0353, Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent Bladder Cancer That Has Not Responded to Previous Bacillus Calmette-Guerin; (NCT00234039, CDR0000446074, U10CA032102, S0353); [Last Updated: December 8, 2015].	A1
55	NCT00234494	Christopher Sweeney MBBS, Genentech Inc., Eli Lilly and	A2

		Company, Walther Cancer Institute, Hoosier Cancer Research Network; Cisplatin, Gemcitabine and Bevacizumab in Combination for Metastatic Transitional Cell Cancer; (NCT00234494, HOG GU04-75); [Last Updated: February 16, 2016].	
56	NCT00237575	University of Kentucky, Bayer; Randomized Phase III Trial of Leukine® vs Neupogen® in Patients Receiving Cisplatin & Gemcitabine for Urothelial Cancer; (NCT00237575, 04-GU-53B); [Last Updated: May 22, 2012].	A2
57	NCT00246974	AstraZeneca; Phase II Gemcitabine + Cisplatin +/- Iressa Bladder CCT; (NCT00246974, 1839IL/0063, D7913L00063); [Last Updated: October 14, 2008].	A2
58	NCT00268450	Medical University of South Carolina; Cisplatin, Bevacizumab, and Gemcitabine Followed by Surgery, Bevacizumab, and Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced Nonmetastatic Bladder Cancer That Can Be Removed By Surgery; (NCT00268450, CDR0000454937, MUSC-AVF-3312, MUSC-HR-15537, GENENTECH-AVF-3312, MUSC-CTO-100892); [Last Updated: April 26, 2012].	A1
59	NCT00310011	Wake Forest University Health Sciences, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine, Paclitaxel, and Cisplatin in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium; (NCT00310011, CCCWFU-88197, CDR0000466059, CCCWFU-BG98-217, AMGEN-CCCWFU-88197); [Last Updated: January 17, 2017].	A2
60	NCT00324805	National Cancer Institute (NCI), Cancer and Leukemia Group B, NCIC Clinical Trials Group, North Central Cancer Treatment Group, Southwest Oncology Group; Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IB, Stage II, or Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Was Removed By Surgery; (NCT00324805, NCI-2009-00509, ECOG-E1505, E1505, CDR0000475774, U10CA180820, U10CA021115); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
61	NCT00389155	Bristol-Myers Squibb; First-Line Treatment of Advanced Bladder Cancer Randomized vs. Gemcitabine ± Vinflunine in Patients Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy; (NCT00389155, CA183-002); [Last Updated: November 6, 2015].	A2
62	NCT00400803	Masonic Cancer Center University of Minnesota, Eli Lilly and Company, Genentech Inc.; Carboplatin and Gemcitabine With Bevacizumab Every 2 Weeks for Stage IIIb/IV Non-small Cell Lung Cancer; (NCT00400803, 2007UC021, HHH2L06, AVF3982s, B9E-US-X463); [Last Updated: October 22, 2012].	A1
63	NCT00421096	Centre Oscar Lambret; Radiochemotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy Based on Gemcitabine in Uterine Cervical Cancer; (NCT00421096, GEMCOL 0401); [Last Updated: July 23, 2012].	A1
64	NCT00445601	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S0337, Gemcitabine After Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Bladder Cancer; (NCT00445601, CDR0000534235, S0337, U10CA032102); [Last Updated: October 4, 2016].	A1

65	NCT00461851	Yale University, Bayer; Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Sorafenib in Chemotherapy-naive Patients With Advanced/Metastatic Bladder Carcinoma; (NCT00461851, 0609001823); [Last Updated: September 12, 2016].	A2
66	NCT00478361	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine, Paclitaxel, Doxorubicin in Metastatic or Unresectable Bladder Cancer With Decreased Kidney Function; (NCT00478361, 2005-0839, NCI-2009-00154, CDR0000544831, 2U10CA045809-17); [Last Updated: June 19, 2015].	A2
67	NCT00479128	M.D. Anderson Cancer Center, Millennium Pharmaceuticals Inc.; Bortezomib With Gemcitabine/Doxorubicin in Patients With Urothelial Cancer and Other Solid Tumors; (NCT00479128, 2006-0014, NCI-2010-00596); [Last Updated: March 24, 2017].	A2
68	NCT00490880	Eli Lilly and Company; Neoadjuvant Chemo (Gemcitabine and Cisplatin) With Radical Cystectomy or Radiotherapy in Patients With Bladder Cancer; (NCT00490880, 8193, B9E-MC-S341); [Last Updated: June 21, 2007].	A1
69	NCT00491114	Eli Lilly and Company; Intravesical Chemotherapy Treatment of Superficial Bladder Cancer; (NCT00491114, 8192, B9E-MC-S340); [Last Updated: June 21, 2007].	A1
70	NCT00496301	Spanish Oncology Genito-Urinary Group; Clinical Trial on the Mixture of G, C and S in Treatment of Patients With RCC; (NCT00496301, SOGUG-02-06); [Last Updated: January 13, 2009].	A1
71	NCT00556621	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle, Groupe D'Etude des Tumeurs Uro-Genitales; Gemcitabine, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer; (NCT00556621, CDR0000574107, CLCC_GEMCIRAV, INCA-RECF0285, GETUG-CLCC-GEMCIRAV); [Last Updated: July 29, 2015].	A1
72	NCT00565851	National Cancer Institute (NCI); Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevacizumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer; (NCT00565851, NCI-2009-00587, CDR0000546714, GOG-0213, U10CA180868, U10CA027469); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
73	NCT00585689	University of Michigan Cancer Center, Celgene Corporation; Neoadjuvant ABI-007, Carboplatin and Gemcitabine in Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT00585689, UMCC 2007.061, HUM 13486); [Last Updated: November 3, 2015].	A1
74	NCT00588666	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase II Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Bevacizumab in Chemotherapy Naive Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT00588666, 06-006); [Last Updated: December 16, 2015].	A2
75	NCT00623064	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Lapatinib, Cisplatin, Gemcitabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer; (NCT00623064, EORTC-30061,	A2

		EUDRACT-2006-002976-16, GSK-EORTC-30061); [Last Updated: June 30, 2014].	
76	NCT00625664	Sanofi; Larotaxel + Cisplatin Versus Gemcitabine + Cisplatin in First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer; (NCT00625664, EFC6668, EUDRACT: 2007-001943-23); [Last Updated: April 6, 2016].	A2
77	NCT00627432	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine With Or Without Oxaliplatin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00627432, CDR0000574179, CLCC-VESUNFIT, RECF0368, SANOFI-AVENTIS-CLCC-VESUNFIT, LILLY-CLCC-VESUNFIT); [Last Updated: October 6, 2010].	A2
78	NCT00632827	University of California San Francisco, Eisai Inc., Washington University Early Recognition Center, Wake Forest University Health Sciences, University of Chicago, University of North Carolina, Roswell Park Cancer Institute, Weill Medical College of Cornell University; Treatment of PTCL With Aggressive Induction Therapy Followed by Autologous SCT Using Denileukin Diftitox (Ontak); (NCT00632827, UC-PTCL-ONTAK); [Last Updated: October 3, 2014].	A1
79	NCT00635726	Hellenic Oncology Research Group, University Hospital of Crete; Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin (MVAC) Followed by Gemcitabine Plus Cisplatin (GEM+CDDP) in Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00635726, CT/07.16); [Last Updated: October 7, 2015].	A2
80	NCT00645593	University of Michigan Cancer Center, National Comprehensive Cancer Network, Bristol-Myers Squibb, ImClone LLC; Study of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Cetuximab in Urothelial Cancer; (NCT00645593, UMCC 2007.097); [Last Updated: April 14, 2016].	A2
81	NCT00696007	Lahey Clinic; Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nephroureterectomy for Locally Advanced Upper Tract Transitional Cell Cancer; (NCT00696007, 2008-039); [Last Updated: February 16, 2012].	A1
82	NCT00696579	University Of Perugia; Bacillus of Calmette and Guerin (BCG) Versus Gemcitabine For Intravesical Therapy In High Risk Superficial Bladder Cancer; (NCT00696579, EC_ML_003); [Last Updated: June 10, 2008].	A1
83	NCT00697905	Ministry of Health Malaysia; Combination of Gemcitabine and Carboplatin in Metastatic or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma; (NCT00697905, CT 06-01); [Last Updated: November 20, 2014].	A1
84	NCT00714948	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Bayer; Gemcitabine and Split-dose Cisplatin (GC) Plus Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT00714948, 07-168); [Last Updated: October 18, 2015].	A2
85	NCT00761241	Benaroya Research Institute, Sanofi; Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Gemcitabine/Docetaxel and Oxaliplatin Based Chemo/RT; (NCT00761241, IRB07124, IST14087);	A1

		[Last Updated: May 25, 2010].	
86	NCT00777491	Radiation Therapy Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer That Was Removed by Surgery; (NCT00777491, RTOG 0712, CDR0000616858); [Last Updated: September 28, 2016].	A1
87	NCT00789958	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S0809: Capecitabine, Gemcitabine, and RT in Patients w/Cholangiocarcinoma of the Gallbladder or Bile Duct; (NCT00789958, S0809, U10CA032102, NCI-2009-00801); [Last Updated: October 4, 2016].	A1
88	NCT00818350	Campania Younger Oncologists Association; Activity Study of Sunitinib In Metastatic Pretreated Urothelial Cancer; (NCT00818350, AGOC O1); [Last Updated: January 6, 2009].	A1
89	NCT00821327	US Oncology Research, Pfizer; Gemzar, Cisp, Sunitinib Urothelial Ca; (NCT00821327, 06040, WS356467); [Last Updated: September 15, 2016].	A2
90	NCT00847015	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Pfizer; Gemcitabine, Cisplatin, and Sunitinib (GC-S) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT00847015, 08-159); [Last Updated: February 1, 2016].	A1
91	NCT00859339	Noah Hahn M.D., Pfizer, Hoosier Cancer Research Network; Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine, Sunitinib Malate + Radical Cystectomy for TCC; (NCT00859339, HOG GU07-123); [Last Updated: March 15, 2016].	A1
92	NCT00867347	Institute of Cancer Research United Kingdom, National Cancer Institute (NCI); Radiation Therapy or Surgery in Treating Patients Receiving Chemotherapy for Bladder Cancer; (NCT00867347, CDR0000633526, ICR-SPARE, ISRCTN61126465, EU-20907, ICR-CTSU/2006/10002); [Last Updated: July 9, 2011].	A1
93	NCT00919061	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Bayer; Gemcitabine and Cisplatin Plus Sorafenib in Patients With Advanced Biliary Tract Carcinomas Naive to Systemic Therapy; (NCT00919061, 09-029); [Last Updated: January 4, 2016].	A1
94	NCT00942331	National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Urinary Tract Cancer; (NCT00942331, NCI-2011-01952, CDR0000649174, CALGB-90601, U10CA180821, U10CA031946); [Last Updated: July 10, 2017].	A2
95	NCT00995488	University of Michigan Cancer Center, Celgene Corporation; Trial of Combination ABI-007, Carboplatin, and Gemcitabine for First Line Treatment of Advanced Urothelial Cancer; (NCT00995488, 2009.025, HUM00029138); [Last Updated: August 28, 2015].	A2
96	NCT01000415	Thai Gynecologic Oncology Collaborative Group, National Research Council of Thailand, Clinical Research Collaborative Network; Comparing Study Between Concurrent Chemoradiation and New Combination Treatment in Cervical Cancer Patients; (NCT01000415, TGOC-03, ECPSU-522231012); [Last Updated: June 23, 2010].	A1

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

97	NCT01007552	Roswell Park Cancer Institute, Genentech Inc.; A Study of Gemcitabine, Capecitabine and Bevacizumab to Treat Cancer of the Gall Bladder or Bile Ducts; (NCT01007552, I 150509); [Last Updated: February 9, 2017].	A1
98	NCT01012297	National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride and Docetaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced or Recurrent Uterine Leiomyosarcoma; (NCT01012297, NCI-2010-01738, CDR0000659024, GOG-0250, U10CA027469); [Last Updated: November 11, 2015].	A1
99	NCT01013649	National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride With or Without Erlotinib Hydrochloride Followed By the Same Chemotherapy Regimen With or Without Radiation Therapy and Capecitabine or Fluorouracil in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Has Been Removed By Surgery; (NCT01013649, NCI-2011-01987, RTOG 0848, CDR0000659092, RTOG-0848, U10CA180868, U10CA021661); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
100	NCT01089088	Wales Cancer Trials Unit, Cardiff University; Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and Sunitinib Malate as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced And/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT01089088, CDR0000667764, WCTU-SUCCINCT, ISRCTN54607216, EUDRACT-2007-007591-42, EU-21013, WCTU-SPON-416-07, CRUK-07/044); [Last Updated: February 28, 2013].	A2
101	NCT01090466	Wales Cancer Trials Unit, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and Temozolomide as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Cancer of the Urothelium; (NCT01090466, CDR0000667766, WCTU-TOTEM, ISRCTN31546330, EUDRACT-2007-007615-82, EU-21014, WCTU-SPON-417-07, CRUK-08/015); [Last Updated: August 23, 2013].	A2
102	NCT01104350	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Image-Guided Radiation Therapy for Bladder-Cancer Patients Undergoing Radiotherapy and Concurrent Gemcitabine Chemotherapy; (NCT01104350, 10-031); [Last Updated: March 16, 2017].	A1
103	NCT01118897	Tata Memorial Hospital; Tomotherapy in Locally Advanced Gallbladder and Pancreatic Cancers; (NCT01118897, IRB 599); [Last Updated: August 5, 2015].	A1
104	NCT01126749	Eisai Inc., PharmaBio Development Inc.; Eribulin Mesylate Administered in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Alone as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT01126749, E7389-702, 2009-015915-42); [Last Updated: June 20, 2014].	A2
105	NCT01182168	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Novartis Pharmaceuticals; Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Everolimus (RAD001) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies; (NCT01182168, 10-106); [Last Updated: March 29, 2016].	A2
106	NCT01191892	Wales Cancer Trials Unit, Cardiff University; Carboplatin and	A5

		Gemcitabine Hydrochloride With or Without Vandetanib as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urinary Tract Cancer; (NCT01191892, CDR0000684016, WCTU-TOUCAN, ISRCTN-68146831, EUDRACT-2009-010140-33, EU-21066, CRUK-09/024, WCTU-SPON-672-09, ZENECA-WCTU-TOUCAN); [Last Updated: July 30, 2012].	
107	NCT01215266	Association of Urogenital Oncology (AUO), University Hospital Essen; Sorafenib in Urothelium Cancer of Bladder; (NCT01215266, AB 31/05 RUTT 204, 2005-006098-29); [Last Updated: September 7, 2011].	A2
108	NCT01222676	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano, National Cancer Institute (NCI); Cisplatin, Gemcitabine Hydrochloride, and Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Bladder; (NCT01222676, ITA-MIL-IRCCS-INT-52/10, CDR0000686602, EUDRACT-2010-022653-41, EU-21077); [Last Updated: August 9, 2013].	A1
109	NCT01257139	Rennes University Hospital; Trial Involving Subjects Over 70 Years of Age With Non Small-cell Lung Cancer of Stage IV and Comparing a "Classical" Strategy of Treatment Allocation, With an "Optimized" Strategy Allocating the Same Treatments; (NCT01257139, EudraCT 2008-008372-13); [Last Updated: April 1, 2015].	A1
110	NCT01259063	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Novartis Pharmaceuticals, New York University, University of Hawaii; RAD001 and Intravesical Gemcitabine in BCG-Refractory Primary or Secondary Carcinoma In Situ of the Bladder; (NCT01259063, 10-165); [Last Updated: June 7, 2017].	A1
111	NCT01261728	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Mayo Clinic, Hartford Hospital; Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma; (NCT01261728, 10-208); [Last Updated: May 23, 2017].	A1
112	NCT01282333	National Cancer Institute (NCI); Veliparib, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Biliary, Pancreatic, Urothelial, or Non-Small Cell Lung Cancer; (NCT01282333, NCI-2011-02576, UPCI 10-037, CDR0000693751, PCI-10-037, U01CA099168); [Last Updated: July 1, 2013].	A2
113	NCT01296568	Eli Lilly and Company; C14 Study in Oncology Patients With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors; (NCT01296568, 13525, I2I-MC-JMMH); [Last Updated: April 26, 2012].	A1
114	NCT01324258	GlaxoSmithKline; Trial of GSK1120212 and GSK1120212 in Combination With GEM in Japanese Subjects With Solid Tumors; (NCT01324258, 114784); [Last Updated: February 13, 2014].	A1
115	NCT01326871	Altos Bioscience Corporation, National Cancer Institute (NCI); A Study of ALT-801 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle Invasive or Metastatic Urothelial Cancer; (NCT01326871, CA-ALT-801-01-10); [Last Updated: April 11, 2016].	A2
116	NCT01333137	Piramal Enterprises Limited; A Clinical Trial Comparing	A1

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

		Gemcitabine and Carboplatin With and Without P276-00 in Subjects With Metastatic Triple Negative Breast Cancer, With a Run-in of Escalating Dose of P276-00 Added to Gemcitabine and Carboplatin; (NCT01333137, P276-00/52/10); [Last Updated: September 3, 2014].	
117	NCT01342172	Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Celgene Corporation; Gemcitabine, Cisplatin, Plus Lenalidomide as First-line Therapy for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT01342172, GCO 10-1339); [Last Updated: November 26, 2014].	A2
118	NCT01343121	The Christie NHS Foundation Trust, University of Oxford; Measurement of Gemcitabine Metabolites in Blood and Urine as Predictors of Response to GemX Bladder Radiotherapy; (NCT01343121, 10_DOG04_124); [Last Updated: January 26, 2016].	A1
119	NCT01352962	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Gemcitabine, Carboplatin, and Lenalidomide for Treatment of Advanced/Metastatic Urothelial Cancer and Other Solid Tumors; (NCT01352962, 110140, 11-C-0140); [Last Updated: June 30, 2017].	A2
120	NCT01374789	WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH, Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hamatologie und Onkologie mbH; PURO Panitumumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Advanced Urothelial Cancer; (NCT01374789, WiSP_AG48, 2009-015119-42, GMIHO-007/2008); [Last Updated: June 2, 2015].	A2
121	NCT01426126	Asan Medical Center, Samsung Medical Center, Kangdong Sacred Heart Hospital; Study of Genexol-PM in Patients With Advanced Urothelial Cancer Previously Treated With Gemcitabine and Platinum; (NCT01426126, UOSG-AMC-0702); [Last Updated: December 6, 2011].	A2
122	NCT01438112	Cold Genesys Inc.; Efficacy Study of Recombinant Adenovirus for Non Muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT01438112, 12154); [Last Updated: July 27, 2016].	A1
123	NCT01454089	OncoGenex Technologies, PRA Health Sciences; A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer; (NCT01454089, OGX-427-02); [Last Updated: October 6, 2016].	A2
124	NCT01470443	Samsung Medical Center; Study of GEMOX(Gemcitabine/Oxaliplatin) Versus XELOX(Xeloda/Oxaliplatin) in Advanced Biliary Tract Carcinoma; (NCT01470443, 2011-05-070); [Last Updated: February 15, 2017].	A1
125	NCT01487915	Asan Medical Center; Gemcitabine-Carboplatin Versus Gemcitabine-Oxaliplatin in Cisplatin-unfit Urothelial Carcinoma; (NCT01487915, UOSG-AMC-1001, KCSG-GU10-16); [Last Updated: September 22, 2014].	A5
126	NCT01490437	Asan Medical Center; Pemetrexed and Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma; (NCT01490437, UOSG-AMC-0804); [Last Updated: September 22, 2014].	A2

127	NCT01495676	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle; A Phase II Trial Evaluating an Organ-conserving Strategy by Radiochemotherapy for Muscle-infiltrative Bladder Cancer; (NCT01495676, GETUG V04, 2011-000408-17); [Last Updated: March 2, 2015].	A1
128	NCT01496534	Matthew Galsky, Novartis, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Phase Ib Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin Plus Dovitinib in Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT01496534, GCO 11-0946); [Last Updated: November 26, 2013].	A1
129	NCT01524991	Hoosier Cancer Research Network, Bristol-Myers Squibb; First-Line Gemcitabine, Cisplatin + Ipilimumab for Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT01524991, GU10-148); [Last Updated: March 8, 2017].	A2
130	NCT01529411	Spanish Oncology Genito-Urinary Group; Clinical Trial With Vinflunine as Maintenance Therapy in Metastatic Urothelial Cancer; (NCT01529411, SOGUG2011/02); [Last Updated: December 17, 2014].	A2
131	NCT01533207	Gynecologic Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride and Docetaxel Followed by Doxorubicin Hydrochloride or Observation in Treating Patients With High-Risk Uterine Leiomyosarcoma Previously Removed by Surgery; (NCT01533207, GOG-0277, NCI-2012-00249, CDR0000724874, IRCI 001, U10CA180868, U10CA027469); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
132	NCT01554410	University of California San Diego; Intensity Modulated Radiation Therapy With Cisplatin and Gemcitabine to Treat Locally Advanced Cervical Carcinoma; (NCT01554410, UCSD 100597); [Last Updated: December 1, 2014].	A1
133	NCT01589094	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, University of North Carolina Chapel Hill, New York University; Neoadjuvant Dose Dense Gemcitabine and Cisplatin (DD GC) In Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT01589094, 12-071); [Last Updated: May 5, 2017].	A1
134	NCT01595061	Gynecologic Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); Radiation Therapy, Gemcitabine Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Vulva; (NCT01595061, GOG-0279, NCI-2012-01964, CDR0000732793, U10CA180868, U10CA027469); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
135	NCT01599013	Pierre Fabre Medicament; JAVLOR Association Study in CDDP-unfit Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: Gemcitabine Versus Carboplatin; (NCT01599013, L00070 IN 213 P1); [Last Updated: December 7, 2015].	A2
136	NCT01611662	Fox Chase Cancer Center; Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin Before Surgery in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT01611662, ERP-GU-052, NCI-2012-00906, IRB#12-015); [Last Updated: February 21, 2017].	A1
137	NCT01622660	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, GlaxoSmithKline; Gemcitabine and Pazopanib in Chemotherapy Naïve Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Chemotherapy; (NCT01622660, 11-191); [Last	A2

		Updated: February 3, 2016].	
138	NCT01625260	Altor Bioscience Corporation, James and Esther King Biomedical Research Program; A Study of ALT-801 in Patients With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Failure Non-Muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT01625260, CA-ALT-801-01-12); [Last Updated: January 23, 2017].	A1
139	NCT01627197	Sun Yat-sen University; Adjuvant Intraarterial Chemotherapy Following Surgery to Treat Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT01627197, 2012009); [Last Updated: May 10, 2016].	A1
140	NCT01639521	University of Southern California, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin or High-Dose Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Urothelial Cancer; (NCT01639521, 4B-10-5, NCI-2012-00961); [Last Updated: January 27, 2014].	A2
141	NCT01643499	University of Chicago, National Cancer Institute (NCI); Genotype-guided Dosing of mFOLFIRINOX Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Gastrointestinal Malignancies; (NCT01643499, 12-0033, NCI-2012-00585); [Last Updated: April 12, 2017].	A1
142	NCT01663285	University of Michigan Cancer Center; Clinical Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) In Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC); (NCT01663285, UMCC 2012.038, HUM00062285); [Last Updated: November 4, 2015].	A1
143	NCT01697306	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, University of Turin Italy, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, University of Eastern Piedmont; The Impact of Intravesical Gemcitabine and 1/3 Dose Bacillus Calmette-Guerin on the Quality of Life in Superficial Bladder Cancer; (NCT01697306, CE 70/06); [Last Updated: September 27, 2012].	A1
144	NCT01734798	Cairo University; Adjuvant Post-radical Cystectomy Treatment for Bladder Cancer; (NCT01734798, Bladder-02); [Last Updated: November 22, 2012].	A1
145	NCT01801644	Barmherzige Brüder Vienna; Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT01801644, Bladder Cancer-001); [Last Updated: February 28, 2013].	A1
146	NCT01812369	University Hospital Rouen; Perioperative Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT01812369, 2011/119/HP); [Last Updated: December 6, 2016].	A1
147	NCT01821612	Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute (NCI); Chemotherapy and Radiation Therapy Before Surgery Followed by Gemcitabine in Treating Patients With Pancreatic Cancer; (NCT01821612, A021101, U10CA031946); [Last Updated: June 26, 2017].	A1
148	NCT01828736	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie, Roche Pharma AG; Efficacy of Combination of Trastuzumab to Gemcitabine - Platinum Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT01828736, CVH-CT 02); [Last Updated: February 3, 2017].	A1
149	NCT01862315	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Ohio State	A1

		University, University of Texas, Washington University School of Medicine; Hepatic Arterial Infusion (HAI) With Floxuridine (FUDR) and Dexamethasone (Dex) Combined With Systemic Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICC); (NCT01862315, 13-066); [Last Updated: June 21, 2017].	
150	NCT01881230	Celgene; Evaluate Risk/Benefit of Nab Paclitaxel in Combination With Gemcitabine and Carboplatin Compared to Gemcitabine and Carboplatin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer (or Metastatic Triple Negative Breast Cancer); (NCT01881230, ABI-007-MBC-001, 2013-000113-20); [Last Updated: June 5, 2017].	A1
151	NCT01916109	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Amgen; Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Panitumumab (GCaP) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT01916109, 10-103); [Last Updated: January 14, 2016].	A1
152	NCT01924260	University of California Davis, National Cancer Institute (NCI), Takeda; Alisertib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Solid Tumors or Pancreatic Cancer; (NCT01924260, UCDC#240, NCI-2013-01388, P30CA093373, X14020); [Last Updated: April 27, 2017].	A1
153	NCT01929941	Incyte Corporation; An Open-Label Study of a Novel JAK-inhibitor, INCB047986, Given in Patients With Advanced Malignancies; (NCT01929941, INCB 47986-103); [Last Updated: February 3, 2015].	A1
154	NCT01938573	University of Washington, National Cancer Institute (NCI); Sirolimus, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Bladder Cancer; (NCT01938573, 8027, NCI-2013-01614, P30CA015704); [Last Updated: March 10, 2017].	A2
155	NCT01964430	Celgene; Nab-paclitaxel and Gemcitabine vs Gemcitabine Alone as Adjuvant Therapy for Patients With Resected Pancreatic Cancer (the "Apact" Study); (NCT01964430, ABI-007-PANC-003, 2013-003398-91); [Last Updated: May 10, 2017].	A1
156	NCT01993979	Institute of Cancer Research United Kingdom, Cancer Research UK; A Phase III Randomised Trial of Peri-Operative Chemotherapy Versus sUrveillance in Upper Tract Urothelial Cancer (POUT); (NCT01993979, ICR-CTS/2011/10031, 2011-002577-33, ISRCTN98387754, CRUK/11/027, 11/NW/0782); [Last Updated: November 19, 2013].	A1
157	NCT02006667	Hoffmann-La Roche; A Study of Herceptin (Trastuzumab) Combination Therapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer; (NCT02006667, ML17600); [Last Updated: February 9, 2015].	A2
158	NCT02030574	Brown University, Lifespan; Neoadjuvant Gemcitabine and Fractionated, Weekly Cisplatin For Muscle Invasive Bladder Cancer and Patients Not Candidates For High Dose Cisplatin; (NCT02030574, BrUOG 300); [Last Updated: July 25, 2016].	A1
159	NCT02071537	University of Cincinnati; Chloroquine in Combination With Carboplatin/Gemcitabine in Advanced Solid Tumors;	A1

		(NCT02071537, UCCI-EXP-13-01); [Last Updated: January 5, 2017].	
160	NCT02074189	Southwest Hospital China; Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy to Treat Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT02074189, 2012XLC02-1, 2012XLC02); [Last Updated: February 27, 2014].	A1
161	NCT02074241	Southwest Hospital China; Molecular Markers of Chemosensitivity for Bladder Cancer; (NCT02074241, 2012XLC02-2, 2012XLC02); [Last Updated: February 27, 2014].	A2
162	NCT02082522	Concordia Laboratories Inc.; Efficacy and Safety Study of PDT Using Photofrin in Unresectable Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma (OPUS); (NCT02082522, PIN-PHO1201); [Last Updated: December 19, 2016].	A1
163	NCT02109328	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano; Alisertib in Chemotherapy-pretreated Urothelial Cancer; (NCT02109328, UC-Aurora_INT01, 2014-000557-36); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
164	NCT02135042	NRG Oncology, National Cancer Institute (NCI); Individualized Treatment in Treating Patients With Stage II-IVB Nasopharyngeal Cancer Based on EBV DNA; (NCT02135042, NRG-HN001, NCI-2014-00635, RTOG-1305, U10CA180868, U10CA021661); [Last Updated: June 17, 2016].	A1
165	NCT02145390	University of Miami; Chemoradiation for Bladder Preservation After Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy; (NCT02145390, 20130896); [Last Updated: April 12, 2017].	A2
166	NCT02170090	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutsche Krebshilfe e.V. Bonn (Germany), medac GmbH, Cancer Research UK, AGITG Australasian Gastro Intestinal Trials Group, KWF Kanker Bestrijding The Netherlands; Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation After Curative Intent Resection of Biliary Tract Cancer; (NCT02170090, ACTICCA-1, 2012-005078-70, ACTRN12615001283561); [Last Updated: March 29, 2017].	A1
167	NCT02177695	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S1314, Co-expression Extrapolation (COXEN) Program to Predict Chemotherapy Response in Patients With Bladder Cancer; (NCT02177695, S1314, NCI-2014-00850, U10CA180888); [Last Updated: April 20, 2017].	A1
168	NCT02178241	National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride and Eribulin Mesylate in Treating Patients With Bladder Cancer That is Advanced or Cannot Be Removed by Surgery; (NCT02178241, NCI-2014-01294, P9653_A02PAMDREVV01, PHII-130, 9653, N01CM00038, P30CA093373); [Last Updated: July 10, 2017].	A2
169	NCT02202772	James M. McKiernan, Sanofi, Columbia University; Intravesical Cabazitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin (CGC) in the Treatment Urothelial Carcinoma of the Bladder; (NCT02202772, AAAM8506); [Last Updated: February 17, 2017].	A1
170	NCT02213744	Merrimack Pharmaceuticals; MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in	A1

		HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients; (NCT02213744, MM-302-02-02-03); [Last Updated: January 4, 2017].	
171	NCT02240017	Institut Claudius Regaud; A Study Evaluating Chemotherapy With Fractionated Cisplatin/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function; (NCT02240017, 13 URO 02); [Last Updated: May 26, 2015].	A5
172	NCT02240238	NanoCarrier Co. Ltd.; Combination Therapy With NC-6004 and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary and Bladder Cancer; (NCT02240238, NC-6004-004A); [Last Updated: April 5, 2017].	A1
173	NCT02299999	UNICANCER, Fondation ARC, AstraZeneca; SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer; (NCT02299999, UC-0105/1304, 2013-001652-36); [Last Updated: May 2, 2017].	A1
174	NCT02300610	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer; (NCT02300610, MCC-17924); [Last Updated: May 23, 2017].	A2
175	NCT02301143	Celgene; Phase 2 Nab® -Paclitaxel (Abraxane®) Plus Gemcitabine in Subjects With Locally Advanced Pancreatic Cancer (LAPC); (NCT02301143, ABI-007-PANC-007); [Last Updated: January 11, 2017].	A1
176	NCT02309177	Celgene; Safety Study of Nivolumab With Nab-Paclitaxel Plus or Minus Gemcitabine in Pancreatic Cancer, Nab-Paclitaxel Carboplatin in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer or Nab-Paclitaxel in Recurrent Metastatic Breast Cancer; (NCT02309177, ABI-007-ST-001); [Last Updated: May 10, 2017].	A1
177	NCT02309658	Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute, Instituto Nacional de Cancer Brazil; Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer Patients; (NCT02309658, U1111-1156-1640); [Last Updated: October 14, 2015].	A1
178	NCT02341456	AstraZeneca; Phase Ib Study AZD1775 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Adult Asian Patients With Solid Tumours; (NCT02341456, D6011C00003); [Last Updated: May 24, 2017].	A1
179	NCT02363751	Unicancer; Study of Gemcitabine+Platinum Salt+Bevacizumab Combination for Metastatic Collecting Duct Carcinoma (BEVABEL); (NCT02363751, UC-0160/1210 GETUG-AFU 24); [Last Updated: June 22, 2016].	A1
180	NCT02364713	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI); MV-NIS or Investigator's Choice Chemotherapy in Treating Patients With Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer; (NCT02364713, MC1365, NCI-2015-00133, P30CA015083); [Last Updated: April 19, 2017].	A1
181	NCT02365766	Christopher Hoimes M.D., Hoosier Cancer Research Network, Merck Sharp & Dohme Corp.; Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-	A1

		eligible/Ineligible UC Subjects; (NCT02365766, HCRN GU14-188); [Last Updated: October 4, 2016].	
182	NCT02393248	Incyte Corporation; Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies; (NCT02393248, INCB 54828-101); [Last Updated: December 12, 2016].	A1
183	NCT02409355	Hoffmann-La Roche; A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111); (NCT02409355, GO29432, 2014-003106-33); [Last Updated: July 3, 2017].	A1
184	NCT02412670	ECOG-ACRIN Cancer Research Group, National Cancer Institute (NCI), Eastern Cooperative Oncology Group; Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With High Grade Upper Urinary Tract Cancer; (NCT02412670, EA8141, NCI-2014-02267, U10CA180820); [Last Updated: August 19, 2015].	A1
185	NCT02420847	M.D. Anderson Cancer Center, Millennium Pharmaceuticals Inc.; A Two-Dimensional Dose-Finding Study of Ixazomib in Combination With Gemcitabine and Doxorubicin, Followed by a Phase II Extension to Assess the Efficacy of This Combination in Metastatic, Surgically Unresectable Urothelial Cancer; (NCT02420847, 2014-0661, NCI-2015-00682); [Last Updated: December 27, 2016].	A2
186	NCT02437370	University of California Davis, Merck Sharp & Dohme Corp.; Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer; (NCT02437370, UCDCC#252, NCI-2015-00426, 51521); [Last Updated: June 27, 2017].	A2
187	NCT02446600	National Cancer Institute (NCI), AstraZeneca; Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT02446600, NCI-2015-00606, NRG-GY004, U10CA180868); [Last Updated: July 10, 2017].	A1
188	NCT02486718	Hoffmann-La Roche; Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]; (NCT02486718, GO29527, 2014-003205-15); [Last Updated: June 16, 2017].	A1
189	NCT02487277	Andrew Ko, University of California San Francisco; PEGPH20, Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma; (NCT02487277, 144515); [Last Updated: June 9, 2017].	A1
190	NCT02492711	MacroGenics; Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of HER2+ Metastatic Breast Cancer; (NCT02492711, CP-MGAH22-04); [Last Updated: June 22, 2017].	A1
191	NCT02516241	AstraZeneca; Study of MEDI4736 With or Without Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer; (NCT02516241, D419BC00001); [Last Updated: July 10, 2017].	A2

192	NCT02560038	The University of Texas Health Science Center Houston; Trial of Paclitaxel Plus Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer; (NCT02560038, GU-13-102, HSC-MS-13-0864); [Last Updated: November 23, 2016].	A2
193	NCT02562716	Southwest Oncology Group, National Cancer Institute (NCI); S1505: Combination Chemotherapy or Gemcitabine Hydrochloride and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation Before Surgery in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Can Be Removed by Surgery; (NCT02562716, S1505, NCI-2015-01236, U10CA180888); [Last Updated: May 23, 2017].	A1
194	NCT02567409	National Cancer Institute (NCI); Cisplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without ATR Kinase Inhibitor VX-970 in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer; (NCT02567409, NCI-2015-01642, PHII-135, 9947, N01CM00038, P30CA033572, UM1CA186690, UM1CA186717); [Last Updated: July 6, 2017].	A2
195	NCT02595892	National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride Alone or With VX-970 in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer; (NCT02595892, NCI-2015-01910, 9944, P30CA006516, UM1CA186709); [Last Updated: June 30, 2017].	A1
196	NCT02621151	New York University School of Medicine, Merck Sharp & Dohme Corp.; Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder; (NCT02621151, 15-00220); [Last Updated: December 30, 2016].	A1
197	NCT02631590	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Bayer; Copanlisib (BAY 80-6946) in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma; (NCT02631590, MCC-18435); [Last Updated: February 21, 2017].	A1
198	NCT02665039	Dr Anders Ullén, Karolinska University Hospital; A Trial With Vinflunine in Patients With Metastatic Bladder Cancer and Impaired Renal Function; (NCT02665039, NUCOG I); [Last Updated: January 26, 2016].	A5
199	NCT02690558	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center, Merck Sharp & Dohme Corp.; Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy; (NCT02690558, LCCC 1520); [Last Updated: March 10, 2017].	A1
200	NCT02695771	Spectrum Health Hospitals; The Bladder Instillation Comparison Study; (NCT02695771, Version 4 Date: 04.08.2016); [Last Updated: April 6, 2017].	A1
201	NCT02716896	The University of Texas Health Science Center at San Antonio; Radical Cystectomy Compared With Chemoradiation for Muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT02716896, HSC2015-620H); [Last Updated: July 5, 2016].	A1
202	NCT02716961	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University; Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Combined With Adjuvant Intravenous GC Chemotherapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer; (NCT02716961, 2015-SR-193); [Last	A1

		Updated: March 22, 2016].	
203	NCT02720367	Taris Biomedical LLC; Safety and Tolerability of GemRIS 225 mg in Subjects With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT02720367, TAR-200-102, 2016-000099-66); [Last Updated: October 18, 2016].	A1
204	NCT02722538	Taris Biomedical LLC; Safety and Tolerability of GemRIS 225 mg in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT02722538, TAR-200-101); [Last Updated: May 8, 2017].	A1
205	NCT02723838	Oncolytics Biotech; Study of Intratumoral REOLYSIN® in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02723838, REO 023); [Last Updated: March 3, 2017].	A1
206	NCT02788201	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma; (NCT02788201, 160121, 16-C-0121); [Last Updated: July 4, 2017].	A1
207	NCT02797977	Sierra Oncology Inc.; A Phase 1 Trial of SRA737 in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin or Gemcitabine Alone in Subjects With Advanced Cancer; (NCT02797977, SRA737-02); [Last Updated: May 5, 2017].	A2
208	NCT02807636	Hoffmann-La Roche; Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT02807636, WO30070, 2016-000250-35); [Last Updated: June 16, 2017].	A5
209	NCT02853305	Merck Sharp & Dohme Corp.; Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361); (NCT02853305, 3475-361, 2015-005731-41, 163458); [Last Updated: June 20, 2017].	A2
210	NCT02867865	Tata Memorial Hospital; Perioperative Therapy Preoperative Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy in Locally Advanced Gall Bladder Cancers; (NCT02867865, 1652); [Last Updated: August 13, 2016].	A1
211	NCT02876861	Xiangya Hospital of Central South University, Central South University, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Hunan Cancer Hospital, Hunan Provincial People's Hospital; Neoadjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Patients With High-Grade UTUC; (NCT02876861, XYURO001); [Last Updated: September 6, 2016].	A1
212	NCT02885974	Baylor College of Medicine; Celecoxib With Chemotherapy in Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT02885974, H-36486); [Last Updated: March 10, 2017].	A1
213	NCT02887248	SCRI Development Innovations LLC, Celgene; Nab-paclitaxel Plus Gemcitabine as First-line Therapy for Cisplatin-ineligible or Cisplatin-incurable Advanced Urothelial Carcinoma; (NCT02887248, SCRI GU 124); [Last Updated: April 18, 2017].	A2
214	NCT02919878	King Faisal Specialist Hospital & Research Center; Neo-adjuvant Chemoradiotherapy Using Infusional Gemcitabine	A1

		Followed by Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer; (NCT02919878, 2141-124); [Last Updated: September 27, 2016].	
215	NCT02944357	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI); Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and AGS-003-BLD in Treating Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Surgery; (NCT02944357, MC1452, NCI-2016-01517, P30CA015083); [Last Updated: October 24, 2016].	A1
216	NCT02969083	The European Uro-Oncology Group, Centre for Human Drug Research Netherlands; Feasibility of Neo-adjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma; (NCT02969083, EudraCT 2016-004017-27); [Last Updated: November 24, 2016].	A1
217	NCT02978716	G1 Therapeutics Inc.; Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Gemcitabine and Carboplatin in Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC); (NCT02978716, G1T28-04, 2016-004466-26); [Last Updated: June 13, 2017].	A1
218	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc.; A Pilot Safety Study of Atezolizumab Combination With Cisplatin + Gemcitabine in Pts With Metastatic Bladder Cancer; (NCT02989584, 16-1428); [Last Updated: April 24, 2017].	A2
219	NCT03027284	Eli Lilly and Company; A Study of Merestinib (LY2801653) in Japanese Participants With Advanced or Metastatic Cancer; (NCT03027284, 16330, I3O-JE-JSBG); [Last Updated: April 11, 2017].	A1
220	NCT03036098	Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co. Ltd; Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to the Standard of Care Chemotherapy in Treatment of Patients With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer; (NCT03036098, CA209-901, 2016-003881-14); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
221	NCT03049410	University College London; Trial to Compare Robotically Assisted Radical Cystectomy With Open Radical Cystectomy; (NCT03049410, 16/0584); [Last Updated: July 4, 2017].	A1
222	NCT03051373	Chinese PLA General Hospital; Phase 2 Trial of Nab-paclitaxel Plus S-1 vs Gemcitabine Plus Cisplatin as 1-line Chemotherapy of Patients With Local Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of Urothelial Tract; (NCT03051373, BY-001); [Last Updated: February 10, 2017].	A2
223	NCT03061630	Samsung Medical Center; A Prospective Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine/Platinum in Muscle-Invasive or Locally-Advanced Urothelial Carcinoma of Bladder; (NCT03061630, 2017-01-006); [Last Updated: April 25, 2017].	A1
224	NCT03062059	National Cancer Center Korea, Samsung Medical Center, Asan Medical Center, Seoul National University Hospital, Korea University Anam Hospital, Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.; The Effectiveness and Safety of Intravesical Gemcitabine Instillation to Prevent Intravesical Recurrence; (NCT03062059, InstiGem); [Last Updated: February 22, 2017].	A1
225	NCT03076372	Merrimack Pharmaceuticals; A Study Evaluating MM-310 in Patients With Solid Tumors; (NCT03076372, MM-310-01-01-	A2

		01); [Last Updated: June 7, 2017].	
226	NCT03093909	M.D. Anderson Cancer Center, James B. and Lois R. Archer Charitable Foundation, Gateway for Cancer Research; Study of Aerosol Gemcitabine in Patients With Solid Tumors and Pulmonary Metastases; (NCT03093909, 2015-0720, G-16-300); [Last Updated: July 7, 2017].	A1
227	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Ohio State University, University of Chicago, Genentech Inc.; A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer; (NCT03093922, 16-1621); [Last Updated: April 19, 2017].	A2
228	NCT03101566	University of Michigan Cancer Center; Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin or Ipilimumab for Patients With Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer; (NCT03101566, UMCC 2017.026, HUM00126271); [Last Updated: May 24, 2017].	A1
229	NCT03101995	National Institute of Cancerología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran; Assessment of Gemcitabine as Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Carcinoma of Cervix and Renal Disease; (NCT03101995, NationalIC, INCAN); [Last Updated: May 11, 2017].	A1
230	NCT03184870	Bristol-Myers Squibb; A Study of BMS-813160 in Combination With Chemotherapy or Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT03184870, CV202-103, 2017-001725-40); [Last Updated: June 27, 2017].	A1
WHO ICTRP			
231	ACTRN12607000160437	Hospital St George Hospital, Kogarah; A Phase II trial to measure the response rate (Rate of recurrence following treatment) ,toxicity and safety of weekly intravesical gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the bladder; (ACTRN12607000160437); [Last Updated: 22 February 2013].	A1
232	ACTRN12610000845033	Other Collaborative groups Hellenic Cooperative Oncology Group; Prospective, randomized phase III study to compare survival between two intensified treatment groups (Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin (MVAC) vs. Gemcitabine/Cisplatin) in patients with inoperable or recurrent urothelial cancer; (ACTRN12610000845033); [Last Updated: 13 October 2014].	A2
233	CTRI/2009/091/000015	AIIMS hospitalselfemployee; a randomizedcontrolled trial comparing:best supportive care versus 5 -FU plus folinic acid versus gemcitabine plus oxaliplatin in unresectable gall bladder cancer; (CTRI/2009/091/000015); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
234	CTRI/2010/091/001406	INST ROTARY CANCER HOSPITALALL INDIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCESNEW DELHI; a randomized controlled trial comparing modified gemcitabine+oxaliplatin(mGEMOX) to gemcitabine+cisplatin in management of unresectable gall bladder cancer;	A1

		(CTRI/2010/091/001406); [Last Updated: 19 June 2017].	
235	CTRI/2011/12/002264	All India Institute of Medical Sciences; Concurrent versus sequential neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by surgery in operable carcinoma gallbladder patients: A pilot study; (CTRI/2011/12/002264); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
236	CTRI/2015/09/006175	AIIMS; Gemcitabine and oxaliplatin vs gemcitabine and capecitabine in patients with unresectable Carcinoma gall bladder with obstructive jaundice post PTBD/stenting (PTBD or ERCP). A randomized controlled study; (CTRI/2015/09/006175); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
237	CTRI/2016/08/007129	Tata Memorial Hospital; Concurrent chemo-radiation using Tomotherapy based IMRT in locally advanced Gallbladder and Pancreatic cancers :A feasibility study; (CTRI/2016/08/007129); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
238	CTRI/2016/08/007199	Tata Memorial Hospital; Perioperative therapy (preop chemo v/s CRT) in locally advanced gall bladder cancers (POLCA-GB); (CTRI/2016/08/007199); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
239	CTRI/2016/09/007241	KING GEORGE MEDICAL UNIVERSITY; Prospective study of outcomes following neoadjuvant chemotherapy (Gemcitabine and Cisplatin) in patients of muscle invasive urinary bladder cancer; (CTRI/2016/09/007241); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
240	EUCTR2004-003906-81-LT	Oncology Institute of Vilnius University; Chemoradiation with once weekly gemcitabine for invasive bladder cancer; (EUCTR2004-003906-81-LT); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
241	EUCTR2004-005241-36-ES	ACROSS Group; Phase II clinical trial of Cisplatin, Gemcitabine and Trastuzumab (Herceptin®) as first line treatment of advanced irresectable transitional-cell urothelial carcinoma with overexpression of C-erbB-2 - UROTELIALHER2; (EUCTR2004-005241-36-ES); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
242	EUCTR2005-000192-17-GB	Barts & The London NHS Trust; Gemcitabine and Oxaliplatin in the treatment of locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract in patients with impaired renal function and patients who have progressed on a cisplatin-based regimen - GO-80 protocol in TCC urinary tract; (EUCTR2005-000192-17-GB); [Last Updated: 18 April 2012].	A1
243	EUCTR2005-003733-40-FR	Bristol-Myers Squibb International Corporation; A Multicenter, Randomized Double-Blind Phase II/III Study in the First-Line Treatment of Advanced Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium Comparing Vinflunine/Gemcitabine to Placebo/Gemcitabine in Patients who are Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy - VINCENT; (EUCTR2005-003733-40-FR); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
244	EUCTR2005-006098-29-DE	Universitätsklinikum Essen; Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Plazebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms - SUSE; (EUCTR2005-006098-29-DE); [Last Updated: 26 June 2012].	A2

245	EUCTR2006-002737-21-IT	OSPEDALE ONCOLOGICO DI BARI; A randomized phase II study in the advanced or metastatic transitional cell urothelium carcinoma between Gemcitabine + Cisplatin e Gemcitabine + Cisplatino + Taxolo - ND; (EUCTR2006-002737-21-IT); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
246	EUCTR2007-001942-42-IT	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO"; Pharmacokinetical-clinical study of intravesical gemcitabine in patients with marker lesion of superficial transitional cell carcinoma of the bladder - ND; (EUCTR2007-001942-42-IT); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
247	EUCTR2007-001943-23-GB	Sanofi-Aventis Recherche et Développement; Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer - CILAB; (EUCTR2007-001943-23-NL); [Last Updated: 3 July 2012].	A2
248	EUCTR2007-001943-23-NL	Sanofi-Aventis Recherche et Développement; Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer - CILAB; (EUCTR2007-001943-23-GB); [Last Updated: 3 July 2012].	A2
249	EUCTR2008-006214-26-GB	Hoosier Oncology Group; Phase II Trial of Neoadjuvent Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate followed by radical cystectomy for transitional Cell Carcinoma (TCC) of the bladder; (EUCTR2008-006214-26-GB); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
250	EUCTR2009-015119-42-DE	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH; An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS - PURO; (EUCTR2009-015119-42-DE); [Last Updated: 28 April 2014].	A2
251	EUCTR2010-018850-11-DE	Medizinische Hochschule Hannover (MHH); Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study - PiCCA; (EUCTR2010-018850-11-DE); [Last Updated: 18 April 2016].	A1
252	EUCTR2010-020620-22-FR	PIERRE FABRE MEDICAMENT; Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium; (EUCTR2010-020620-22-FR); [Last Updated: 28 August 2012].	A2
253	EUCTR2011-000272-34-DE	PIERRE FABRE MEDICAMENT; Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. - JASiMA - JAVLOR Switch in Maintenance; (EUCTR2011-000272-34-DE); [Last Updated: 10 July 2015].	A1

254	EUCTR2011-001271-39-ES	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (SOGUG); Estudio en fase II aleatorizado de vinflunina en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio que obtengan beneficio clínico de la primera línea con la combinación cisplatino más gemcitabina. - MAJA; (EUCTR2011-001271-39-ES); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
255	EUCTR2011-002424-41-DE	OncoGenex Technologies, Inc.; A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination with OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma; (EUCTR2011-002424-41-DE); [Last Updated: 14 March 2016].	A2
256	EUCTR2011-002577-33-GB	Institute of Cancer Research; A Phase III randomised trial of Peri-Operative chemotherapy versus sUrveillance in upper Tract urothelial cancer - POUT; (EUCTR2011-002577-33-GB); [Last Updated: 25 September 2012].	A1
257	EUCTR2012-004895-21-GB	The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust; Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder canCEr - NEO-BLADE Version: 2; (EUCTR2012-004895-21-GB); [Last Updated: 13 June 2016].	A1
258	EUCTR2013-002417-35-SE	Department of Oncology, Karolinska University Hospital; A multicenter, randomized phase II trial of vinflunine/gemcitabine versus carboplatin /gemcitabine as first line treatment in patients with metastatic urothelial carcinoma unfit for cisplatin based chemotherapy due to impaired renal function. - NUCOG I-VINGEM; (EUCTR2013-002417-35-SE); [Last Updated: 11 April 2016].	A5
259	EUCTR2014-003510-82-FR	UNICANCER; _ - PRODIGE 29 - UCGI 26 - NEOPAN; (EUCTR2014-003510-82-FR); [Last Updated: 31 August 2015].	A1
260	EUCTR2014-004981-52-DE	University Hospital Essen; Nab-Paclitaxel (Abraxane®) and Gemcitabine as first line therapy in patients with cholangiocarcinoma ineligible for cisplatin-based chemotherapy – a pilot study The NACHO trial (GEMNABCCC-001) - The NACHO trial; (EUCTR2014-004981-52-DE); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
261	EUCTR2014-005396-82-ES	PIERRE FABRE MEDICAMENT; Randomized phase III study comparing vinflunine-gemcitabine and gemcitabine-carboplatin combinations in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic urothelial carcinoma. - Jasint-2; (EUCTR2014-005396-82-ES); [Last Updated: 8 August 2016].	A5
262	EUCTR2015-004062-29-GB	University Hospital Southampton NHS Trust; SGI-110 to potentiate platinum response: A phase Ib/randomised IIa open label clinical trial combining SGI-110 with cisplatin and gemcitabine chemotherapy - SPIRE; (EUCTR2015-004062-29-GB); [Last Updated: 9 May 2016].	A1
263	EUCTR2016-000084-16-BG	NanoCarrier Co, Ltd; A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Bladder	A1

		Cancer; (EUCTR2016-000084-16-BG); [Last Updated: 5 June 2017].	
264	EUCTR2016-000250-35-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR CISPLATIN-BASED THERAPY; (EUCTR2016-000250-35-ES); [Last Updated: 8 August 2016].	A5
265	EUCTR2016-000658-37-AT	Medizinische Universität Wien; Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder; (EUCTR2016-000658-37-AT); [Last Updated: 16 August 2016].	A1
266	ISRCTN29976507	Shaheed Beheshti University of Medical Science (SBMU) (Iran); Efficacy and toxicity of concomitant chemoradiation with weekly gemcitabine/cisplatin in comparison with weekly cisplatin in cervical cancer: a phase II, randomised trial; (ISRCTN29976507); [Last Updated: 13 January 2015].	A1
267	ISRCTN31546330	Cardiff University (UK); A phase I/II single-arm trial to evaluate the combination of cisplatin and gemcitabine with the mTOR inhibitor temsirolimus for first-line treatment of patients with advanced transitional carcinoma of the urothelium; (ISRCTN31546330); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
268	ISRCTN54607216	Cardiff University (UK); A phase II single-arm trial to evaluate cisplatin and gemcitabine chemotherapy in combination with sunitinib for first-line treatment of patients with advanced transitional carcinoma of the urothelium; (ISRCTN54607216); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
269	ISRCTN56349930	Clatterbridge Centre for Oncology NHS Trust (UK); Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder canCEr; (ISRCTN56349930); [Last Updated: 13 January 2015].	A1
270	ISRCTN64153246	Christie Hospital NHS Foundation Trust (UK); Phase II study of radiotherapy with concurrent weekly gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer; (ISRCTN64153246); [Last Updated: 17 October 2016].	A1
271	ISRCTN68146831	Cardiff University (UK); A randomised phase II Trial of carboplatin and gemcitabine +/- vandetanib in first line treatment Of advanced Urothelial cell Cancer in patients who are not suitable to receive cisplatin; (ISRCTN68146831); [Last Updated: 17 October 2016].	A5
272	ISRCTN85785327	University College London (UK); A randomised controlled phase III trial comparing hyperthermia plus mitomycin to a second course of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) or standard therapy in patients with recurrence of non-muscle invasive bladder cancer following induction or maintenance BCG therapy;	A1

		(ISRCTN85785327); [Last Updated: 28 November 2016].	
273	ISRCTN88259320	School of Medicine, Zhejiang University (China); A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium; (ISRCTN88259320); [Last Updated: 13 January 2015].	A5 / nicht-E1*
274	ISRCTN88773338	National Cancer Institute of Mexico (Instituto Nacional de Cancerologia); A randomised phase III trial of preoperative chemoradiation versus chemoradiation with weekly cisplatin/gemcitabine in FIGO stages IB2-IIB; (ISRCTN88773338); [Last Updated: 13 January 2015].	A1
275	ISRCTN96194255	Christie Hospital NHS Foundation Trust (UK); Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: a multicentre, randomised phase II study; (ISRCTN96194255); [Last Updated: 13 January 2015].	A1
276	JPRN-UMIN000001979	Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research; Phase II study of a combined Paclitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin chemotherapy regimen for advanced urothelial carcinoma; (JPRN-UMIN000001979); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
277	JPRN-UMIN000002337	Department of Urology Osaka Medical College; Multicenter study: Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent with concurrent radiation for locally invasive bladder cancer; (JPRN-UMIN000002337); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
278	JPRN-UMIN000002450	Teikyo University; Gemcitabine Plus Paclitaxel versus Gemcitabine alone in Patients with Recurrent or Advanced Urothelial Cancer previously Treated With Cisplatin-based Chemotherapy: A randomized Phase II study; (JPRN-UMIN000002450); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
279	JPRN-UMIN000002913	Department of Urology Osaka Medical College; Multicenter study: Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent with concurrent radiation for elderly patients (or renal failure) with locally invasive bladder cancer; (JPRN-UMIN000002913); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
280	JPRN-UMIN000003146	Department of Urology, Graduate School of Biomedical Sciences Hiroshima University; neoadjuvant combined chemotherapy with gemcitabine, cisplatin and zoledronic acid against muscle invasive bladder cancer; (JPRN-UMIN000003146); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
281	JPRN-UMIN000003738	Nara Medical University Department of Urology; Multi-institutional clinical phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in patients with invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder; (JPRN-UMIN000003738); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
282	JPRN-UMIN000006363	School of Medicine, Yamaguchi University; Bladder preservation therapy with GC radiation against invasive bladder cancer.; (JPRN-UMIN000006363); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
283	JPRN-	Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital; Combination of Gemcitabine and Paclitaxel for urothelial carcinoma; (JPRN-	A2

	UMIN000008357	UMIN000008357); [Last Updated: 21 July 2016].	
284	JPRN-UMIN000008388	Gynecology, Tohoku University Hospital; The feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan.; (JPRN-UMIN000008388); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
285	JPRN-UMIN000010785	osaka medical college department of urology; Efficacy of neoadjuvant Gemcitabin-Cisplatin chemotherapy for upper urinary tract carcinoma - Randomized controlled trial; (JPRN-UMIN000010785); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
286	JPRN-UMIN000010957	Nagasaki University Hospital; Investigation of anti-tumoral effect and safety of combination therapy LD-GP (low dose gemcitabine and paclitaxel) therapy and sorafenib in patients with cisplatin-resistant advanced urothelial cancer.; (JPRN-UMIN000010957); [Last Updated: 10 October 2016].	A1
287	JPRN-UMIN000013636	Nippon Medical School Musashikosugi Hospital; Phase I/II trial of neoadjuvant intravenous gemcitabine plus intra-arterial cisplatin in muscle-invasive bladder cancer.; (JPRN-UMIN000013636); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
288	JPRN-UMIN000014057	The University of Tokyo Hospital; Administration of Carboplatin for the urothelial carcinoma patients with impaired renal function; (JPRN-UMIN000014057); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
289	JPRN-UMIN000018517	Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Cross over trial of GD and GP therapy in metastatic urothelial carcinoma after the failure of cisplatin-based chemotherapy: randomised phase 3 trials; (JPRN-UMIN000018517); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
290	JPRN-UMIN000020784	Hirosaki University Graduate School of Medicine; Prospective observational study to evaluate quality of life during chemotherapy in advanced urothelial cancer patients comparing gemcitabine/cisplatin versus gemcitabine/carboplatin(QL-GCU study); (JPRN-UMIN000020784); [Last Updated: 21 July 2016].	A5
291	JPRN-UMIN000021298	Yamagata University, Department of Urology; A phase 2 trial of GN (gemcitabine + nedaplatin) therapy for advanced urothelial cancer patients with pre-treatment of cisplatin or carboplatin.; (JPRN-UMIN000021298); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
292	JPRN-UMIN000024267	Japan Clinical Oncology Group (JCOG); Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin in the prevention of bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III); (JPRN-UMIN000024267); [Last Updated: 10 October 2016].	A1
293	JPRN-UMIN000025305	Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; Usefulness of short hydration GC therapy for urothelial carcinoma; (JPRN-UMIN000025305); [Last Updated: 22 May 2017].	A2
294	JPRN-UMIN000027610	Hirosaki University School of Medicine Dept. of Urology; Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer;	A1

		(JPRN-UMIN000027610); [Last Updated: 19 June 2017].	
295	JPRN-UMIN000027611	Hirosaki University School of Medicine Dept. of Urology 5 zaifu-chou, Hirosaki Japan; Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial cancer; (JPRN-UMIN000027611); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
296	JPRN-UMIN000027619	Hirosaki University School of Medicine; Relationship between QoL and systemic chemotherapy in urological cancers; Relationship between QoL and systemic chemotherapy in urological cancers; (JPRN-UMIN000027619); [Last Updated: 19 June 2017].	A5 / nicht-E1*
297	NCT00003105	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.; Phase I/II Trial of Sequential Doxorubicin/Gemcitabine (AG) and Ifosfamide, Paclitaxel, and Cisplatin (ITP) Chemotherapy (AG-ITP) in Patients With Metastatic or Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT00003105); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
298	NCT00003133	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.; Sequential Gemcitabine, Doxorubicin, Then Paclitaxel Plus Cisplatin Adjuvant Chemotherapy After Complete Resection of Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT00003133); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
299	NCT00003342	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.; Phase I Trial of Dose-Dense Gemcitabine, Doxorubicin, Then Paclitaxel Plus Carboplatin In Patients With Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium and Impaired Renal Function; (NCT00003342); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
300	NCT00003930	Radiation Therapy Oncology Group; A Phase I/II Trial in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer of Transurethral Surgery Plus Taxol, Cisplatin and Bid Irradiation Followed by Either Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy; (NCT00003930); [Last Updated: 26 October 2015].	A1
301	NCT00004095	Northwestern University; Phase I Trial of Irinotecan (CPT-11) and Gemcitabine in Patients With Solid Tumors; (NCT00004095); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
302	NCT00004223	Eastern Cooperative Oncology Group; Phase II Trial of Gemcitabine and Docetaxel in Advanced Carcinoma of the Urothelium; (NCT00004223); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
303	NCT00005086	University of Chicago; A Phase II Trial of "Sequential Doublets" Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00005086); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
304	NCT00005644	Eastern Cooperative Oncology Group; Phase II Trial of Paclitaxel Plus Gemcitabine in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma With Renal Insufficiency; (NCT00005644); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
305	NCT00005831	National Cancer Institute (NCI); Phase II Evaluation of Trastuzumab (Herceptin), Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine in the Treatment of Advanced Urothelial Cancer; (NCT00005831); [Last Updated: 19 February 2015].	A2

306	NCT00005958	Amgen; Treatment of Patients With Transitional-Cell Carcinoma of the Urothelial Tract With Gemcitabine, Docetaxel and Filgrastim; (NCT00005958); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
307	NCT00006105	University of Chicago; Phase II Trial of Adjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin With Amifostine Cytoprotection in Patients With Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT00006105); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
308	NCT00006118	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR); First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder With a Combination of Cisplatin-Paclitaxel-Gemcitabine; (NCT00006118); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
309	NCT00006351	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Phase II Study on SCH 66336 (Farnesyl Protein Transferase Inhibitor) and Gemcitabine as Second Line Treatment in Advanced Metastatic Urothelial Cancer - EORTC Study 16997; (NCT00006351); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
310	NCT00014274	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Randomized Phase II/III Study Assessing Gemcitabine/Carboplatin And Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine In Previously Untreated Patients With Advanced Urothelial Cancer Ineligible For Cisplatin Based Chemotherapy; (NCT00014274); [Last Updated: 19 February 2015].	A5
311	NCT00014287	University of Pittsburgh; Intravesical Gemcitabine Therapy for BCG-Refractory Superficial Bladder Cancer: A Phase I and Pharmacokinetic Study; (NCT00014287); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
312	NCT00014456	Dartmouth-Hitchcock Medical Center; A Dose-Escalation Trial Of The Combination Of Docetaxel, Gemcitabine And Filgrastim (NEUPOGEN) For The Treatment Of Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT00014456); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
313	NCT00014534	Alliance for Clinical Trials in Oncology; Phase III Study Comparing Sequential Chemotherapy (AG-ITP) To Cisplatin And Gemcitabine As Adjuvant Treatment After Cystectomy For Transitional Cell Carcinoma Of The Bladder; (NCT00014534); [Last Updated: 8 August 2016].	A1
314	NCT00022191	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine and Cisplatin/Gemcitabine in Patients With Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy; (NCT00022191); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
315	NCT00022633	Southwest Oncology Group; Protocol for Assessment of Gemcitabine and Paclitaxel for Metastatic Urothelial Cancer in Patients Aged 70 Years or Older (and in a Cohort of Patients Younger Than 60 Years); (NCT00022633); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
316	NCT00028756	European Organisation for Research and Treatment of Cancer -	A1

		EORTC; Randomized Phase III Trial Comparing Immediate Versus Deferred Chemotherapy After Radical Cystectomy in Patients With pT3-pT4, and/or N+M0 Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Bladder; (NCT00028756); [Last Updated: 15 August 2016].	
317	NCT00028860	Tulane University Health Sciences Center; A Phase II Trial Of Adjuvant Chemotherapy For High Risk Transitional Cell Carcinoma Of The Urothelium; (NCT00028860); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
318	NCT00034593	Eli Lilly and Company; A Phase 2 Trial of ALIMTA (Pemetrexed) Plus Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT00034593); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
319	NCT00041106	National Cancer Institute (NCI); Phase II Study Of Cisplatin, Gemcitabine, And ZD 1839 (IRESSA) (IND #61187; NSC 715055) For The Treatment Of Advanced Urothelial Tract Carcinoma; (NCT00041106); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
320	NCT00045630	Southwest Oncology Group; A Sequential Approach to the Treatment of Muscle Invasive, Non-Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Phase II Trial of Neoadjuvant Gemcitabine, Paclitaxel and Carboplatin With Molecular Correlates; (NCT00045630); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
321	NCT00053209	Eastern Cooperative Oncology Group; Phase II Trial Of Pemetrexed Disodium And Gemcitabine In Advanced Urothelial Cancer; (NCT00053209); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
322	NCT00054626	Fondazione C.N.R./Regione Toscana "G. Monasterio", Pisa, Italy; Phase III Study Of Adjuvant Cisplatin-Gemcitabine Vs. Observation After Radical Cystectomy In High-Risk Bladder Cancer; (NCT00054626); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
323	NCT00055601	Radiation Therapy Oncology Group; A Phase II Randomized Trial for Patients With Muscle-Involving Bladder Cancer Evaluating Transurethral Surgery and BID Irradiation Plus Either Paclitaxel and Cisplatin or 5-Fluorouracil and Cisplatin Followed by Selective Bladder Preservation and Gemcitabine/Paclitaxel/Cisplatin Adjuvant Chemotherapy; (NCT00055601); [Last Updated: 7 April 2015].	A1
324	NCT00055835	Southwest Oncology Group; Phase II Evaluation of Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Followed by Concurrent Cisplatin and Radiation Therapy in Patients With Locally Advanced or Recurrent Urothelial Malignancy; (NCT00055835); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
325	NCT00068549	Gynecologic Oncology Group; A Phase I Study of Whole Pelvic Radiation Therapy With Concomitant Cisplatin and Gemcitabine Chemotherapy in Patients With Cervical Carcinoma (Stages I-IV) Limited to the Pelvis; (NCT00068549); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
326	NCT00075504	National Cancer Institute (NCI); A Phase II Study of Triapine in Combination With Gemcitabine in Adenocarcinoma of the Biliary Ducts and Gall Bladder; (NCT00075504); [Last Updated: 19 February 2015].	A1

327	NCT00080795	M.D. Anderson Cancer Center; Phase II Trial of Neoadjuvant, Multi-Agent Chemotherapy For Locally Advanced Urothelial Cancer; (NCT00080795); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
328	NCT00082706	M.D. Anderson Cancer Center; Phase II Trial of 5-FU, Leucovorin, Gemcitabine, and Cisplatin for Adenocarcinomas of the Urothelial Tract and Urachal Remnant; (NCT00082706); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
329	NCT00089128	Medical University of South Carolina; Phase II Study Of Gemcitabine And CPT-11 (Irinotecan) In Locally Advanced Or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00089128); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
330	NCT00101842	Eli Lilly and Company; Phase I/II Study of Gemzar and Platinol Followed by Alimta and Gemzar in Patients With Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00101842); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
331	NCT00127595	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris; A Phase II Monocentric Study of Oxaliplatin in Combination With Gemcitabine in Patients With Advanced/Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract; (NCT00127595); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
332	NCT00136175	University of Michigan Cancer Center; Phase II Trial of Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT00136175); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
333	NCT00146276	Association of Urogenital Oncology (AUO); Adjuvant vs. Progression-Triggered Treatment With Gemcitabine After Radical Cystectomy for Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Bladder in Patients Not Suitable for Cisplatin-Based Chemotherapy - A Phase 3 Study; (NCT00146276); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
334	NCT00151034	University of Michigan Cancer Center; Phase II Evaluation of Trastuzumab (Herceptin), Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine in the Treatment of Advanced Urothelial Cancer; (NCT00151034); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
335	NCT00173862	National Taiwan University Hospital; A Phase II Study of Gemcitabine and Ifosfamide As a Second-Line Systemic Chemotherapy for Cisplatin -Failed Advanced Transitional Cell Carcinoma; (NCT00173862); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
336	NCT00191100	Eli Lilly and Company; Phase 3 Randomized Comparison of Concurrent Gemcitabine, Cisplatin, and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Cancer of the Cervix Stages IIB to IVA; (NCT00191100); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
337	NCT00191477	Eli Lilly and Company; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Multicenter Study of Immediate Postoperative Instillation of Gemcitabine in Patients With Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT00191477); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
338	NCT00191607	Eli Lilly and Company; A Randomized Phase III Trial of Gemzar Versus Doxil With Crossover Treatment Option for	A1

		Patients With Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Undergoing Second or Third-Line Chemotherapy; (NCT00191607); [Last Updated: 19 February 2015].	
339	NCT00191646	Eli Lilly and Company; Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Gemcitabine and Carboplatin Followed by Elective Paclitaxel Consolidation Versus Paclitaxel and Carboplatin Followed by Elective Paclitaxel Consolidation in Patients With Primary Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Carcinoma; (NCT00191646); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
340	NCT00191711	Eli Lilly and Company; Phase II Study of 6 Weeks Intravesical Gemcitabine Instillation Followed By Transurethral Resection in Patients Affected By Superficial Bladder Cancer at Low Risk; (NCT00191711); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
341	NCT00191971	Eli Lilly and Company; A Phase II Study of Gemcitabine in Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT00191971); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
342	NCT00192049	Eli Lilly and Company; A Randomized Phase II Study Comparing Single Agent Gemcitabine Intravesical Therapy Versus Mitomycin C in Patients With Intermediate Risk Superficial Bladder Cancer; (NCT00192049); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
343	NCT00234039	Southwest Oncology Group; Phase II Study of Intravesical Gemcitabine in Patients With Superficial Bladder Cancer Who Have Progressed Despite Intravesical BCG; (NCT00234039); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
344	NCT00234494	Christopher Sweeney, MBBS; A Phase II Trial of Cisplatin, Gemcitabine and Bevacizumab in Combination for Metastatic Transitional Cell Cancer: Hoosier Oncology Group GU04-75; (NCT00234494); [Last Updated: 14 December 2015].	A2
345	NCT00237575	University of Kentucky; A Randomized Phase III Trial of Leukine® vs Neupogen® in Patients Receiving Cisplatin and Gemcitabine for Regionally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer; (NCT00237575); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
346	NCT00246974	AstraZeneca; An Open Randomised Phase II Study Of Gemcitabine Plus Cisplatin +/- Concomitant or Sequential ZD1839 in Patients With Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT00246974); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
347	NCT00268450	Medical University of South Carolina; A Phase II Study of Neo-Adjuvant Cisplatin, Gemcitabine & Bevacizumab, Followed by Radical Cystectomy for Patients With Muscle Invasive, Resectable, Non-Metastatic Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Bladder; (NCT00268450); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
348	NCT00310011	Wake Forest University Health Sciences; A Phase II Trial of Gemzar (Gemcitabine), Taxol (Paclitaxel), and Platinol (Cisplatin) (GTP) in Treatment of Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT00310011); [Last Updated: 31 January 2017].	A2

349	NCT00389155	Bristol-Myers Squibb; A Multicenter, Randomized Double-Blind Phase II/III Study in the First-Line Treatment of Advanced Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium Comparing Vinflunine/Gemcitabine to Placebo/Gemcitabine in Patients Who Are Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy; (NCT00389155); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
350	NCT00445601	Southwest Oncology Group; A Phase III Blinded Study of Immediate Post TURBT Instillation of Gemcitabine Versus Saline in Patients With Newly Diagnosed or Occasionally Recurring Grade I/II Superficial Bladder Cancer; (NCT00445601); [Last Updated: 17 October 2016].	A1
351	NCT00461851	Yale University; A Phase II, Multicenter Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Advanced/Metastatic Bladder Carcinoma; (NCT00461851); [Last Updated: 20 June 2016].	A2
352	NCT00478361	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase II Study of Gemcitabine, Paclitaxel, and Doxorubicin, With Pegfilgrastim for the Treatment of Patients With Metastatic Transitional Cell Carcinoma and Renal Insufficiency; (NCT00478361); [Last Updated: 29 June 2015].	A2
353	NCT00479128	M.D. Anderson Cancer Center; Phase I Two-Dimensional Dose-Finding Study of Bortezomib in Combination With Gemcitabine/Doxorubicin in Metastatic Surgically Unresectable Urothelial Cancer or Other Solid Tumors; (NCT00479128); [Last Updated: 3 April 2017].	A2
354	NCT00490880	Eli Lilly and Company; The Evaluation of Efficacy and Toxicity of Combined Treatment: Neoadjuvant Chemotherapy (Gemcitabine and Cisplatin) With Radical Cystectomy or Radiotherapy in Patients With Bladder Cancer Stage T2b-T3 NO/Nx M0; (NCT00490880); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
355	NCT00491114	Eli Lilly and Company; Intravesical Gemcitabine Therapy in Intermediate Risk Superficial Bladder Cancer: A Phase II Study With the Marker Lesion; (NCT00491114); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
356	NCT00496301	Spanish Oncology Genito-Urinary Group; Phase II Clinical Trial, Non-Randomized, Multicentre, on the Combination of Gemcitabine, Capecitabine and Sorafenib (Bay 43-9006) in Treatment of Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC); (NCT00496301); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
357	NCT00556621	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle; Phase 1-2 Study of the Association of Gemzar® - Cisplatin-concurrent Radiotherapy in Patients With Non-metastatic Tumors of the Bladder; (NCT00556621); [Last Updated: 10 August 2015].	A1
358	NCT00585689	University of Michigan Cancer Center; A Phase Two Trial of Neoadjuvant ABI-007, Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Locally Advanced Carcinoma of the Bladder; (NCT00585689); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
359	NCT00588666	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.; Phase II Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Bevacizumab in Chemotherapy	A2

		Naive Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT00588666); [Last Updated: 19 February 2015].	
360	NCT00623064	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Phase I Study of Cisplatin, Gemcitabine and Lapatinib as First Line Treatment in Advanced/Metastatic Urothelial Cancer; (NCT00623064); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
361	NCT00627432	Centre Val d'Aurelle - Paul Lamarque; Phase 2 Randomized Study Evaluating the Efficacy of Gemcitabine With or Without Oxaliplatin in Patients With Advanced Urothelial Cancer That Cannot be Treated With Cisplatin-based Chemotherapy; (NCT00627432); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
362	NCT00635726	Hellenic Oncology Research Group; Sequential High Dose MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin), Followed by Gemcitabine Plus Cisplatin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT00635726); [Last Updated: 19 October 2015].	A2
363	NCT00645593	University of Michigan Cancer Center; Phase II Randomized Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Cetuximab in Patients With Urothelial Carcinoma; (NCT00645593); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
364	NCT00696007	Lahey Clinic; Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nephroureterectomy for Locally Advanced Upper Tract Transitional Cell Cancer; (NCT00696007); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
365	NCT00696579	University Of Perugia; BCG vs. Gemcitabine For Intravesical Therapy In High Risk Superficial Bladder Cancer: A Randomized Prospective Study; (NCT00696579); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
366	NCT00714948	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.; Phase II Study of Gemcitabine and Split-dose Cisplatin (GC) Plus Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT00714948); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
367	NCT00761241	Benaroya Research Institute; A Phase II Protocol in Borderline Resectable Pancreatic Cancer Using Gemcitabine/Docetaxel Chemotherapy and An Oxaliplatin-Based Chemoradiation; (NCT00761241); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
368	NCT00777491	Radiation Therapy Oncology Group; A Phase II Randomized Study For Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Evaluating Transurethral Surgery And Concomitant Chemoradiation By Either BID Irradiation Plus 5-Fluorouracil And Cisplatin Or QD Irradiation Plus Gemcitabine Followed By Selective Bladder Preservation And Gemcitabine/Cisplatin Adjuvant Chemotherapy; (NCT00777491); [Last Updated: 10 October 2016].	A1
369	NCT00821327	US Oncology Research; Phase II Trial of Gemcitabine, Cisplatin, and Sunitinib in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT00821327); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
370	NCT00847015	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.; Phase II Study of Gemcitabine, Cisplatin, and Sunitinib (GC-S) as Neoadjuvant	A1

		Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT00847015); [Last Updated: 19 February 2015].	
371	NCT00859339	Noah Hahn, M.D.; A Phase II Trial of Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate Followed by Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Bladder: Hoosier Oncology Group GU07-123; (NCT00859339); [Last Updated: 31 August 2015].	A1
372	NCT00942331	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Double-Blinded Phase III Study Comparing Gemcitabine, Cisplatin, and Bevacizumab to Gemcitabine, Cisplatin, and Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma; (NCT00942331); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
373	NCT00995488	University of Michigan Cancer Center; ABX209: Phase II Trial of Combination ABI-007, Carboplatin, and Gemcitabine for First Line Treatment of Advanced Urothelial Cancer; (NCT00995488); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
374	NCT01007552	Roswell Park Cancer Institute; A Multicenter Phase II Study of Gemcitabine, Capecitabine and Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Gall Bladder or Biliary Ducts; (NCT01007552); [Last Updated: 29 June 2015].	A1
375	NCT01104350	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase I Dose-Escalation Study of Image-Guided Radiation Therapy for Bladder-Cancer Patients Undergoing Radiotherapy and Concurrent Gemcitabine Chemotherapy; (NCT01104350); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
376	NCT01126749	Eisai Inc.; An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase Ib/II Study of Eribulin Mesylate Administered in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Alone as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer; (NCT01126749); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
377	NCT01182168	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase I Trial of Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Everolimus (RAD001) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies; (NCT01182168); [Last Updated: 11 April 2016].	A2
378	NCT01222676	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; A Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin and Gemcitabine Plus Sorafenib for Patients With Transitional-Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT01222676); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
379	NCT01259063	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase I/II Study of RAD001 and Intravesical Gemcitabine in BCG-Refractory Primary or Secondary Carcinoma In Situ of the Bladder; (NCT01259063); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
380	NCT01261728	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma; (NCT01261728); [Last Updated: 5 June 2017].	A1
381	NCT01282333	National Cancer Institute (NCI); Phase I Study of Veliparib (ABT-888) in Combination With Cisplatin Plus Gemcitabine in Advanced Biliary, Pancreatic, Urothelial, and Non-small Cell Lung Cancer; (NCT01282333); [Last Updated: 19 February	A2

		2015].	
382	NCT01326871	Altor Bioscience Corporation; A Phase Ib/II Trial of ALT-801 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle Invasive or Metastatic Urothelial Cancer; (NCT01326871); [Last Updated: 25 April 2016].	A2
383	NCT01342172	Mount Sinai School of Medicine; Multi-Center Phase Ib/II Trial of Gemcitabine, Cisplatin, Plus Lenalidomide as First-line Therapy for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT01342172); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
384	NCT01343121	Christie Hospital NHS Foundation Trust; Measurement of Gemcitabine Metabolites in Blood and Urine as Predictors of Response to GemX Bladder Radiotherapy; (NCT01343121); [Last Updated: 8 February 2016].	A1
385	NCT01352962	National Cancer Institute (NCI); A Phase I Study of Gemcitabine, Carboplatin and Lenalidomide (GCL) for Treatment of Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma (UC) and Other Solid Tumors; (NCT01352962); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
386	NCT01426126	Asan Medical Center; Phase II Study of Genexol-PM, a Cremophor-free, Polymeric Micelle Formulation of Paclitaxel for Patients With Advanced Urothelial Cancer Previously Treated With Gemcitabine and Platinum; (NCT01426126); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
387	NCT01454089	OncoGenex Technologies; A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma;(NCT01454089); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
388	NCT01470443	Samsung Medical Center; A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of GEMOX(Gemcitabine/Oxaliplatin) vs XELOX(Xeloda/Oxaliplatin) in Advanced Biliary Tract Carcinoma; (NCT01470443); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
389	NCT01487915	Asan Medical Center; Gemcitabine-Carboplatin Versus Gemcitabine-Oxaliplatin in Cisplatin Un-fit Advanced Urothelial Carcinoma: Randomized Phase II Study; (NCT01487915); [Last Updated: 19 February 2015].	A5
390	NCT01495676	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle; A Randomized Phase II Trial Evaluating an Organ-conserving Strategy With Radiotherapy + CDDP + Gemcitabine vs Radiotherapy + CDDP in Muscle-infiltrative Bladder Cancer; (NCT01495676); [Last Updated: 16 March 2015].	A1
391	NCT01496534	Matthew Galsky; Phase Ib Study of Dovitinib in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin or Gemcitabine Plus Carboplatin in Patients With Advanced Solid Tumors; (NCT01496534); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
392	NCT01524991	Hoosier Cancer Research Network; Phase II Trial of Gemcitabine, Cisplatin, Plus Ipilimumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: Hoosier Cancer Research Network GU10-148; (NCT01524991); [Last	A2

		Updated: 21 March 2017].	
393	NCT01529411	Spanish Oncology Genito-Urinary Group; Randomized Phase II Study of Vinflunine as Maintenance Monotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Cancer That Obtains Clinical Benefit of the First Line With Cisplatin-gemcitabine Combination; (NCT01529411); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
394	NCT01589094	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase II Study of Neoadjuvant Dose Dense Gemcitabine and Cisplatin (DD GC) In Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT01589094); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
395	NCT01599013	Pierre Fabre Medicament; Randomized Phase II Study Assessing the Combination of Vinflunine With Gemcitabine and Vinflunine With Carboplatin in Patients Ineligible to Cisplatin With Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium; (NCT01599013); [Last Updated: 21 December 2015]	A2
396	NCT01611662	Fox Chase Cancer Center; Phase II Trial of Neoadjuvant Dose Dense Gemcitabine and Cisplatin In Muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT01611662); [Last Updated: 14 September 2015].	A1
397	NCT01622660	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase II Study of Gemcitabine and Pazopanib in Chemotherapy Naïve Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Chemotherapy; (NCT01622660); [Last Updated: 15 February 2016].	A2
398	NCT01625260	Altor Bioscience Corporation; A Phase Ib/II Study of ALT-801 in Patients With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Failure Non-muscle Invasive Bladder Cancer; (NCT01625260); [Last Updated: 6 February 2017].	A1
399	NCT01639521	University of Southern California; Randomized Phase II Trial Of Adjuvant Chemotherapy For Urothelial Carcinoma Comparing GC To Dose-Dense MVAC; (NCT01639521); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
400	NCT01663285	University of Michigan Cancer Center; Phase II Clinical Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy (NAC)In Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC); (NCT01663285); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
401	NCT01697306	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista; The Impact of Intravesical Gemcitabine and 1/3 Dose Bacillus-Calmette Guerin (BCG) Instillation Therapy on the Quality of Life in Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Patients: Results of a Prospective, Randomised Phase II Trial; (NCT01697306); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
402	NCT01734798	Cairo University; Adjuvant Post-radical Cystectomy Treatment for Bladder Cancer; (NCT01734798); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
403	NCT01801644	Barmherzige Brüder Vienna; Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT01801644); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
404	NCT01812369	University Hospital, Rouen; Randomized Phase III Study of Gemcitabine/Cisplatin (GC) Versus High-dose Intensity	A1

		Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine and Cisplatin (HD-MVAC) in the Perioperative Setting for Patients With Locally Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder; (NCT01812369); [Last Updated: 9 January 2017].	
405	NCT01828736	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie; Multicenter Randomized Phase 2 Trial of Gemcitabine - Platinum With or Without Trastuzumab in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma With HER2 Overexpression; (NCT01828736); [Last Updated: 13 February 2017].	A1
406	NCT01916109	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Phase II Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Panitumumab (GCaP) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT01916109); [Last Updated: 3 August 2015].	A1
407	NCT01929941	Incyte Corporation; A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB047986 in Subjects With Advanced Malignancies; (NCT01929941); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
408	NCT01938573	University of Washington; A Phase 1-2 Study of Rapamycin and Cisplatin/Gemcitabine for Treatment of Patients With Bladder Cancer; (NCT01938573); [Last Updated: 21 March 2017].	A2
409	NCT02006667	Hoffmann-La Roche; An Open-label Pilot Study Evaluating the Effect of a Combination Regimen of Herceptin, Cisplatin, and Gemcitabine on Time to Disease Progression in Patients With Metastatic Urothelial Cancer; (NCT02006667); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
410	NCT02030574	Brown University; BrUOG 300: Neoadjuvant Gemcitabine and Fractionated, Weekly Cisplatin For Muscle Invasive Bladder Cancer and Patients Not Candidates For High Dose Cisplatin; (NCT02030574); [Last Updated: 3 August 2015].	A1
411	NCT02074189	Southwest Hospital, China; Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy to Treat Locally Advanced Bladder Cancer; (NCT02074189); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
412	NCT02074241	Southwest Hospital, China; Molecular Markers of Chemosensitivity for Locally Advanced, Recurrent and Metastatic Bladder Cancer Based on the Adjuvant Chemotherapy of Gemcitabine and Cisplatin-a Prospective Control Study; (NCT02074241); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
413	NCT02170090	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation After Curative Intent Resection of Cholangiocarcinoma and Muscle Invasive Gall Bladder Carcinoma (ACTICCA-1 Trial); (NCT02170090); [Last Updated: 10 April 2017].	A1
414	NCT02177695	Southwest Oncology Group; A Randomized Phase II Study of Co-Expression Extrapolation (COXEN) With Neoadjuvant Chemotherapy for Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT02177695); [Last Updated: 8 May 2017].	A1

415	NCT02178241	National Cancer Institute (NCI); Phase II Trial of Gemcitabine-Eribulin (GE) in Cisplatin Ineligible Patients With Advanced or Unresectable Urothelial Carcinoma of the Bladder; (NCT02178241); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
416	NCT02202772	James M. McKiernan; A Phase I Trial for the Use of Intravesical Cabazitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin (CGC) in the Treatment of BCG-Refractory Non-muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Cancer; (NCT02202772); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
417	NCT02240017	Institut Claudius Regaud; Randomized, Multicenter, Phase II/III Study, Evaluating Fractionated Cisplatin Chemotherapy/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function; (NCT02240017); [Last Updated: 8 June 2015].	A5
418	NCT02240238	NanoCarrier Co., Ltd.; A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) Plus Gemcitabine in Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Bladder Cancer; (NCT02240238); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
419	NCT02300610	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; A Phase I/1b Study of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer; (NCT02300610); [Last Updated: 5 June 2017].	A2
420	NCT02363751	UNICANCER; Prospective Phase II Study of Gemcitabine Plus Platinum Salt in Combination With Bevacizumab (Avastin®) for Metastatic Collecting Duct Carcinoma; (NCT02363751); [Last Updated: 4 July 2016].	A1
421	NCT02364713	Mayo Clinic; A Randomized Phase II Trial of a Genetically Engineered NIS-Expressing Strain of Measles Virus Versus Investigator's Choice Chemotherapy for Patients With Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer; (NCT02364713); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
422	NCT02365766	Christopher Hoimes, M.D.; Phase Ib/II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Gemcitabine-Cisplatin (Cisplatin-Eligible) or Gemcitabine (Cisplatin-Ineligible) in Subjects With T2-4aN0M0 Urothelial Cancer: HCRN GU14-188; (NCT02365766); [Last Updated: 17 October 2016].	A1
423	NCT02393248	Incyte Corporation; A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies; (NCT02393248); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
424	NCT02412670	ECOG-ACRIN Cancer Research Group; A Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery for Patients With High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma; (NCT02412670); [Last Updated: 31 August 2015].	A1
425	NCT02420847	M.D. Anderson Cancer Center; A Phase I Two-Dimensional Dose-Finding Study of Ixazomib in Combination With Gemcitabine and Doxorubicin, Followed by a Phase II Extension to Assess the Efficacy of This Combination in Metastatic, Surgically Unresectable Urothelial Cancer;	A2

		(NCT02420847); [Last Updated: 9 January 2017].	
426	NCT02437370	University of California, Davis; Feasibility Trial of MK3475 + Docetaxel or Gemcitabine in Platinum Pre-treated Urothelial Cancer; (NCT02437370); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
427	NCT02446600	National Cancer Institute (NCI); A Phase III Study Comparing Single-Agent Olaparib or the Combination of Cediranib and Olaparib to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer; (NCT02446600); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
428	NCT02516241	AstraZeneca; A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Unresectable Stage IV Urothelial Cancer; (NCT02516241); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
429	NCT02560038	The University of Texas Health Science Center, Houston; Phase II Trial of Paclitaxel Plus Gemcitabine and Cisplatin in Urothelial Cancer; (NCT02560038); [Last Updated: 5 December 2016].	A2
430	NCT02567409	National Cancer Institute (NCI); A Randomized Phase 2 Trial of Cisplatin/Gemcitabine With or Without VX-970 in Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT02567409); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
431	NCT02621151	New York University School of Medicine; A Phase II Trial of MK3475 in Combination With Gemcitabine and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy as Bladder Sparing Treatment for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder; (NCT02621151); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
432	NCT02631590	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; Phase II Study of Copanlisib (BAY 80-6946) in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma; (NCT02631590); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
433	NCT02665039	Dr Anders Ullén; A Multicenter, Randomized Phase II Trial of Vinflunine/Gemcitabine vs Carboplatin/Gemcitabine as First Line Treatment in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Unfit for Cisplatin Based Chemotherapy Due to Impaired Renal Function; (NCT02665039); [Last Updated: 8 February 2016].	A5
434	NCT02690558	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center; Phase II Single Arm Study of Gemcitabine and Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Prior to Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT02690558); [Last Updated: 21 March 2017].	A1
435	NCT02695771	Spectrum Health Hospitals; A Prospective, Open-label Randomized Clinical Trial of a Single Bladder Instillation of Mitomycin C vs. Gemcitabine vs. No Additional Treatment Immediately After Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT); (NCT02695771); [Last Updated: 18 April 2017].	A1
436	NCT02716961	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University; Prospective Cohort Study of Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Combined With Adjuvant Intravenous GC	A1

		Chemotherapy to Prevent Moderate-high Recurrence and Progression Risks of Muscle-invasive Bladder Cancer; (NCT02716961); [Last Updated: 11 April 2016].	
437	NCT02720367	Taris Biomedical LLC; A Phase 1b, Multicenter, Open Label Study Evaluating Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of GemRIS 225 mg in Subjects With Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder; (NCT02720367); [Last Updated: 31 October 2016].	A1
438	NCT02722538	Taris Biomedical LLC; A Phase 1b, Multicenter, Open Label Study Evaluating Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of GemRIS 225 mg in Subjects With Muscle-Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02722538); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
439	NCT02723838	Oncolytics Biotech; A Phase 1b Study of Intratumoral REOLYSIN® in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; (NCT02723838); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
440	NCT02853305	Merck Sharp & Dohme Corp.; A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab With or Without Platinum-Based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (NCT02853305); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
441	NCT02867865	Tata Memorial Hospital; Perioperative Therapy Preoperative Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy in Locally Advanced Gall Bladder Cancers; (NCT02867865); [Last Updated: 22 August 2016].	A1
442	NCT02885974	Baylor College of Medicine; Pilot Study of Celecoxib Combined With Gemcitabine and Cisplatin for Neoadjuvant Treatment of Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer; (NCT02885974); [Last Updated: 21 March 2017].	A1
443	NCT02887248	SCRI Development Innovations, LLC; Phase II Study of Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel Plus Gemcitabine as First-line Therapy for the Treatment of Cisplatin-ineligible or Cisplatin-incurable Advanced Urothelial Carcinoma; (NCT02887248); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
444	NCT02944357	Mayo Clinic; Pilot Study of Gemcitabine and Cisplatin Plus AGS-003-BLD in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy; (NCT02944357); [Last Updated: 7 November 2016].	A1
445	NCT02969083	The European Uro-Oncology Group; Neo-adjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Feasibility Phase II Randomized Clinical Trial ("URANUS"); (NCT02969083); [Last Updated: 5 December 2016].	A1
446	NCT02989584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; A Pilot Safety Study and Single Arm Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin With Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Metastatic and Muscle Invasive Bladder Cancer, Respectively; (NCT02989584); [Last Updated: 22 May 2017].	A2

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

447	NCT03027284	Eli Lilly and Company; A Phase I Study of Merestinib Monotherapy or in Combination With Other Anti-Cancer Agents in Japanese Patients With Advanced and/or Metastatic Cancer; (NCT03027284); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
448	NCT03036098	Bristol-Myers Squibb; A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer; (NCT03036098); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
449	NCT03051373	Chinese PLA General Hospital; Phase 2 Trial of Nab-paclitaxel Plus S-1 vs Gemcitabine Plus Cisplatin as 1-line Chemotherapy of Patients With Local Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of Urothelial Tract; (NCT03051373); [Last Updated: 20 February 2017].	A2
450	NCT03061630	Samsung Medical Center; A Prospective Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine/Platinum in Muscle-Invasive or Locally-Advanced Urothelial Carcinoma of Bladder; (NCT03061630); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
451	NCT03062059	National Cancer Center, Korea; The Effectiveness and Safety of Intravesical Gemcitabine Instillation During Operation to Prevent Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Prospective, Phase II Study; (NCT03062059); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
452	NCT03085004	Milton S. Hershey Medical Center; CHARM II: Chemotherapy for Ablation and Resolution of Mucinous Pancreatic Cysts: a Prospective, Randomized, Double-blind, Multi-center Clinical Trial; (NCT03085004); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
453	NCT03093909	M.D. Anderson Cancer Center; Phase I Study of Aerosol Gemcitabine in Patients With Solid Tumors and Pulmonary Metastases; (NCT03093909); [Last Updated: 19 June 2017].	A1
454	NCT03093922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin As First-Line Treatment in Metastatic Urothelial Cancer: A Multicenter Randomized Phase II Study of Two Alternative Dosing Schedules; (NCT03093922); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
455	NTR6183	Antoni van Leeuwenhoek; Phase 0 proof of concept study: a clinical pharmacokinetic microdosing trial with gemcitabine; (NTR6183); [Last Updated: 30 April 2017].	A2
EU-CTR			
456	2004-000028-34	Eli Lilly and Company Limited; A randomised Phase 3 Trial of ALIMTA and Cisplatin versus GEMZAR and Cisplatin in Patients with locally advanced or metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer; (2004-000028-34; H3E-MC-JMDB)	A1
457	2004-002425-52	Eli Lilly and Company Limited; A Phase 3 Study of Pemetrexed Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care As Maintenance Therapy Immediately Following Induction Treatment For Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; (2004-002425-52; H3E-MC-JMEN(a))	A1
458	2004-003055-40	SONUS Pharmaceuticals Inc.; A Phase 2 Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Tocosol ® Paclitaxel	A2

		(S-8184 Paclitaxel Injectable Emulsion) in Patients with Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Transitional; (2004-003055-40; SON-8184-1073)	
459	2004-003906-81	Oncology Institute of Vilnius University; Chemoradiation with once weekly gemcitabine for invasive bladder cancer; (2004-003906-81; A7-2)	A1
460	2004-005181-20	Novartis Pharma Services AG; A randomized, parallel group, open-label, active controlled, multicenter Phase III trial of Patupilone (EPO906) versus pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) in taxane/platinum refractory/r; (2004-005181-20; CEPO906A2303)	A1
461	2004-005241-36	ACROSS Group; Phase II clinical trial of Cisplatin, Gemcitabine and Trastuzumab (Herceptin®) as first line treatment of advanced irresectable transitional-cell urothelial carcinoma with overexpression of C-erbB-2; (2004-005241-36)	A2
462	2005-000053-30	Pfizer Inc. - La Jolla laboratories; A randomized phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in combination with gemcitabine in patients with chemotherapy-naïve advanced pancreatic cancer preceded by a phase 1 portion; (2005-000053-30; A4061016)	A1
463	2005-000192-17	Barts & The London NHS Trust; Gemcitabine and Oxaliplatin in the treatment of locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract in patients with impaired renal function and patients who have progr; (2005-000192-17; GO-80, V1 18 Mar 05)	A1
464	2005-001912-38	Across; PHASE II TRIAL OF THE COMBINATION OF GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC ADENOCARCINOMA OF UNKNOWN PRIMARY SITE Estudio fase II de la combinación de gemcitabina; (2005-001912-38; ACR-CMOD / 2005-2)	A1
465	2005-003733-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation; A Multicenter, Randomized Double-Blind Phase II/III Study in the First-Line Treatment of Advanced Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium Comparing Vinflunine/Gemcitabine to Placebo/Gem; (2005-003733-40; CA183-002)	A2
466	2005-003888-23	University College London; A phase II multicentre trial of CVP, rituximab and gemcitabine for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma considered unsuitable for r-chop chemotherapy; (2005-003888-23; 09/2005/2007)	A1
467	2005-006098-29	Universitätsklinikum Essen; Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitab; (2005-006098-29; AB 31/05 - RUTT 204)	A2
468	2006-000461-10	The Royal Liverpool University Hospital NHS Trust; A prospective, phase III, controlled, multicentre, randomised clinical trial comparing combination gemcitabine and capecitabine therapy with concurrent and sequential chemioimmunotherapy using a tel; (2006-000461-10; ISRCTN43482138)	A1

469	2006-000703-42	Roche; A phase III randomized trial of trastuzumab continuation vs discontinuation in combination with 2nd-line chemotherapy after progression on a 1st-line trastuzumab-chemotherapy combination for HER2; (2006-000703-42; ML 18742)	A1
470	2006-001238-41	Azienda Ospedaliera Policlinico Di Modena; Phase II trial of Erlotinib in combination with increasing dose of gemcitabine given as fixed dose rate infusion in advanced pancreatic cancer; (2006-001238-41)	A1
471	2006-002737-21	Ospedale Oncologico Di Bari; A randomized phase II study in the advanced or metastatic transitional cell urothelium carcinoma between Gemcitabine + Cisplatin e Gemcitabine + Cisplatin + Taxolo; (2006-002737-21; om 2002)	A2
472	2006-005306-31	Eli Lilly and Company limited; Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Enzastaurin versus Pemetrexed and Cisplatin plus Placebo in Chemonaïve Patients with Advanced, Unresecta; (2006-005306-31; H6Q-MC-S021)	A1
473	2007-001568-66	Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York NY 10017 USA; A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pan; (2007-001568-66; A4061028)	A1
474	2007-001942-42	Azienda Sanitaria Ospedaliera "S. Giovanni Battista Di Torino"; Pharmacokinetical-clinical study of intravesical gemcitabine in patients with marker lesion of superficial transitional cell carcinoma of the bladder; (2007-001942-42; GEMCITABINA INTRAVESCICALE)	A1
475	2007-001943-23	Sanofi-Aventis Recherche et Développement; Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer; (2007-001943-23; EFC6668)	A2
476	2007-004102-27	SciClone Pharmaceuticals Inc.; A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of RP101 in Combination with Gemcitabine Administered as First-Line Treatment to Subjects with Unre; (2007-004102-27; SCI-RP-Pan-P2-001)	A1
477	2007-004299-38	The University of Liverpool; European Study Group for Pancreatic Cancer - Trial 4. Combination versus single agent chemotherapy in resectable pancreatic ductal and peri-ampullary cancers; (2007-004299-38; ESPAC-4Version:7Date:21/07/2011)	A1
478	2007-007591-42	Cardiff University; A Phase II single-arm trial to evaluate cisplatin and gemcitabine chemotherapy in combination with sunitinib for first-line treatment of patients with advanced transitional carcinoma of the urothelium; (2007-007591-42; SPON416-07(WCTU011))	A2
479	2007-007615-82	Cardiff University; A Phase I/II single-arm trial to evaluate the combination of cisplatin and gemcitabine with the mTOR inhibitor temsirolimus for treatment of advanced cancers, including first-line treatment of pati; (2007-007615-82;	A2

		SPON417-07)	
480	2008-000245-55	GYN Research GmbH; Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors; (2008-000245-55; AGO-GYN 7)	A1
481	2008-000517-30	The Royal Marsden Hospital NHS Trust; A multicentre randomised phase II clinical study of UFT/leucovorin (LV), radiotherapy with or without cetuximab following induction gemcitabine plus capecitabine in patients with locally advanced p; (2008-000517-30; 3065)	A1
482	2008-005870-11	Novartis Farmacéutica S.A.; Estudio de fase II multicéntrico, no aleatorizado, abierto para explorar TKI258 en pacientes con carcinoma urotelial avanzado con FGFR3 mutado o FGFR3 natural; (2008-005870-11; CTKI258A2201)	A1
483	2008-006209-17	Eli Lilly and Company; A Phase 1/Randomized Phase 2 Study to Evaluate LY2603618 in Combination with Gemcitabine in Patients with Pancreatic Cancer; (2008-006209-17; I2I-MC-JMMC)	A1
484	2008-006214-26	Hoosier Oncology Group; Phase II Trial of Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate followed by radical cystectomy for transitional Cell Carcinoma (TCC) of the bladder; (2008-006214-26; GU07-123)	A1
485	2009-009470-27	University Hospitals of Leicester NHS Trust; Phase II Trial of the Effect of Gemcitabine with Intravenous Omega 3 Fish Oil Infusion in Patients with Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma; (2009-009470-27; Version 1 20/11/2008)	A1
486	2009-010140-33	Cardiff University; A randomised phase II Trial of carboplatin and gemcitabine +/- vandetanib in first line treatment Of advanced Urothelial cell Cancer in patients who are not suitable to receive cisplatin; (2009-010140-33; SPON672-09)	A5
487	2009-011882-10	FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer); Intensified methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (I-MVAC) with or without panitumumab as first-line treatment of advanced urothelial carcinoma in patients without H-Ras nor K-Ras mu; (2009-011882-10; GETUG-AFU 19/0901)	A2
488	2009-014383-18	Medizinische Hochschule Hannover; A single arm, open-label multicenter phase II trial of everolimus in patients with relapsed/refractory germ cell cancer; (2009-014383-18; CRAD001CDE21T)	A1
489	2009-015119-42	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH; An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) ve; (2009-015119-42; GMIHO-007/2008_AG48)	A2
490	2009-016027-62	Grupo Español De Investigacion En Sarcomas; Ensayo Clínico, Fase II, Abierto, No Controlado, Multicéntrico Y Prospectivo, De Quimioterapia Intensiva, Cirugía Y Radioterapia En Sarcoma De Ewing De Niños Y Adultos Jóvenes; (2009-	A1

		016027-62; GEIS-21)	
491	2010-018850-11	Medizinische Hochschule Hannover (MHH); Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study; (2010-018850-11; MHH_CCA_AG54)	A1
492	2010-020188-19	Oncology Department; Intra-hepatic chemotherapy with oxaliplatin every second week in combination with systemic gemcitabine and capecitabine and in patients with a KRAS-wild type tumour in combination with cetuximab in; (2010-020188-19; 1003)	A1
493	2010-020620-22	Pierre Fabre Medicament; Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell; (2010-020620-22; L00070 IN 213 PI)	A2
494	2010-021951-26	University of Liverpool; VIP: A prospective, phase II, double blinded, multicentre, randomised clinical trial comparing combination gemcitabine and vandetanib therapy with gemcitabine therapy alone in locally advanced or m; (2010-021951-26; UoL000621/R&D3963)	A1
495	2010-022653-41	Istituto Nazionale Per La Cura Tumori; Phase II study of neoadjuvant cisplatin and gemcitabine plus sorafenib for patients with transitional cell carcinoma of the bladder; (2010-022653-41; INT52/10)	A1
496	2010-024292-30	Pharma Mar S.A. Sociedad Unipersonal; A Phase II Study of PM01183 as Second-line Treatment in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer; (2010-024292-30; PM1183-B-001-10)	A1
497	2011-000211-64	Eli Lilly and Company; A Phase 1b/2 Study with Gemcitabine and LY2157299 for Patients with Metastatic Cancer (Phase 1b) and Advanced or Metastatic Unresectable Pancreatic Cancer (Phase 2); (2011-000211-64; H9H-MC-JBAJ)	A1
498	2011-000272-34	Pierre Fabre Medicament; Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the; (2011-000272-34; L00070-IN-214-P1)	A1
499	2011-000618-20	European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC); A PHASE II-R and A PHASE III TRIAL EVALUATING BOTH *ERLOTINIB (PH II-R) AND CHEMORADIATION (PH III) AS ADJUVANT TREATMENT FOR PATIENTS WITH RESECTED HEAD OF PANCREAS ADENOCARCINOMA; (2011-000618-20; 40084-22084)	A1
500	2011-001271-39	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (SOGUG); Estudio en fase II aleatorizado de vinflunina en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio que obtengan benefici; (2011-001271-39; SOGUG2011/02)	A2
501	2011-002424-41	OncoGenex Technologies Inc.; A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination with OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma; (2011-002424-41;	A2

		OGX-427-02)	
502	2011-002577-33	Institute of Cancer Research; A Phase III randomised trial of Peri-Operative chemotherapy versus sUrveillance in upper Tract urothelial cancer; (2011-002577-33; ICR-CTSU/2011/10031)	A1
503	2011-004072-10	University of Leeds; FGFR Inhibition for Epithelial Solid Tumours: a Phase Ib trial of AZD4547 in combination with gemcitabine and cisplatin; (2011-004072-10; MO11/9803)	A2
504	2011-004585-15	Charité - Universitätsmedizin Berlin; Single –arm, multicenter phase-II trial for catumaxomab and chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer to investigate the feasibility and clinical activity of initial intraperitoneal ca; (2011-004585-15; Cat-Ovar_2011)	A1
505	2012-001705-24	Hellenic Cooperative Oncology Group; Phase II single-arm study of first line treatment with gemcitabine and pazopanib in patients with inoperable locally advanced or metastatic biliary tree cancer (cholangiocarcinoma or gallbladder ca; (2012-001705-24; HE37/12)	A1
506	2012-002852-17	Eortc; A Phase III Randomised Trial of Gemcitabine plus Docetaxel followed by Doxorubicin versus observation for uterus-limited, high grade uterine leiomyosarcoma; (2012-002852-17; GOG-0277)	A1
507	2012-003669-17	University Medical Center Hamburg-Eppendorf; Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma (NEOPA); (2012-003669-17; NEOPA)	A1
508	2012-003810-15	Universitätsmedizin Greifswald; Pazopanib vs. Pazopanib plus Gemcitabine in patients with relapsed or metastatic uterine leiomyosarcomas or uterine carcinosarcomas: a multi-center, randomized phase-II clinical trial of the NOGGO; (2012-003810-15; PazoDoble)	A1
509	2012-004125-24	AGO Research GmbH; A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian ca; (2012-004125-24; AGO-OVAR2.21)	A1
510	2012-004895-21	The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust; Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr; (2012-004895-21; NEO-BLADE)	A1
511	2012-005078-70	University Medical Center Hamburg-Eppendorf; Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) A ran; (2012-005078-70; ACTICCA-1)	A1
512	2013-001323-38	SOTIO a.s.; A randomized, open-label, parallel group, multi-center Phase II clinical trial evaluating effect of addition of DCVAC/OvCa to standard chemotherapy (carboplatin and gemcitabine) in women with rel; (2013-001323-38; SOV02)	A1
513	2013-002417-35	Department of Oncology Karolinska University Hospital; A	A5

		multicenter, randomized phase II trial of vinflunine/gemcitabine versus carboplatin gemcitabine as first line treatment in patients with metastatic urothelial carcinoma unfit for cisplatin based; (2013-002417-35; NUCOGI-VINGEM)	
514	2013-005087-25	Fundacion Hospital De Madrid; Gemcitabine plus nab-paclitaxel versus folfirinox as neoadjuvant treatment in patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. NeoPAN Study; (2013-005087-25; NeoPAN01-2013)	A1
515	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpdl3280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer; (2013-005486-39; GO29293)	A2
516	2014-000323-25	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc.; A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; (2014-000323-25; MK-3475-024)	A1
517	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or M; (2014-003231-19; GO29294)	A1
518	2014-003656-31	University College London; Addition of stereotactic body radiotherapy to systemic chemotherapy in locally advanced biliary tract cancers; (2014-003656-31; UCL/14/0174)	A1
519	2014-004653-14	The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust; A Phase III, open label, multicentre randomised clinical study comparing Acelarin (NUC-1031) with Gemcitabine in patient with metastatic pancreatic carcinoma. (ACELARATE); (2014-004653-14; UoL000097)	A1
520	2014-004981-52	University Hospital Essen; Nab-Paclitaxel (Abraxane®) and Gemcitabine as first line therapy in patients with cholangiocarcinoma ineligible for cisplatin-based chemotherapy – a pilot study The NACHO trial (GEMNABCCC-001); (2014-004981-52; GEMNABCCC-001)	A1
521	2014-005396-82	Pierre Fabre Medicament; Randomized phase III study comparing vinflunine-gemcitabine and gemcitabine-carboplatin combinations in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic urothelial carcinoma; (2014-005396-82; L00070IN312P1)	A5
522	2015-001633-24	AstraZeneca AB; A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in; (2015-001633-24; D419BC00001)	A2
523	2015-002066-24	The All Ireland Cooperative Oncology Research Group (ICORG); A Multi-Institutional, Single Arm, Two-Stage Phase II Trial of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine for First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma; (2015-002066-24; PrE0204)	A1
524	2015-003262-86	Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York NY 10017; A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Open-Label,	A1

		Parallel-Arm Study of Avelumab (Msb0010718c) Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone as a Maintenance Treatment; (2015-003262-86; B9991001)	
525	2015-003639-37	AstraZeneca AB; A Phase Ib and II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated in Different Combinations in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma; (2015-003639-37; D4198C00003)	A1
526	2015-004062-29	University Hospital Southampton NHS Trust; SGI-110 to potentiate platinum response: A phase Ib/randomised IIa open label clinical trial combining SGI-110 with cisplatin and gemcitabine chemotherapy; (2015-004062-29; RHMCAN1142)	A1
527	2015-004699-31	Eli Lilly and Company; Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer; (2015-004699-31; I3O-MC-JSBF)	A1
528	2015-005731-41	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc.; A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Car; (2015-005731-41; MK-3475-361)	A2
529	2016-000084-16	NanoCarrier Co Ltd; A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Blad; (2016-000084-16; NC-6004-004A)	A1
530	2016-000250-35	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin Alone I; (2016-000250-35; WO30070)	A5
531	2016-000658-37	Medizinische Universität Wien; Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder; (2016-000658-37; CHT3)	A1
532	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11; MO29983)	A1
533	2016-003881-14	Bristol-Myers Squibb International Corporation; A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Ca; (2016-003881-14; CA209-901)	A1
PharmNet.Bund			
534	2005-006098-29	Universitätsklinikum Essen; Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43 9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Plazebo in der Therapie des lokal	A2

		fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms; (2005-006098-29)	
535	2007-001200-20	Medizinische Hochschule Hannover; A multicenter randomized phase II Trial assessing the activity of Gemcitabine Oxaliplatin chemotherapy alone or in combination with Cetuximab in patients with advanced biliary cancer; (2007-001200-20)	A1
536	2007-001568-66	Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York NY 10017 USA; A randomized, double blind phase 3 study of gemcitabine plus AG 013736 versus gemcitabine plus placebo for the first line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer; (2007-001568-66)	A1
537	2007-001943-23	sanofi-aventis recherche & développement; Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer; (2007-001943-23)	A2
538	2007-004102-27	SciClone Pharmaceuticals Inc.; A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of RP101 in Combination with Gemcitabine Administered as First Line Treatment to Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma; (2007-004102-27)	A1
539	2007-005796-34	Universität Mainz I. Medizinische Klinik und Poliklinik; A randomized, double blind, multicenter phase II trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemo naive advanced or metastatic adenocarcinoma of the biliary tract; (2007-005796-34)	A1
540	2008-000245-55	GYN Research GmbH; Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial Mesenchymal Tumors; (2008-000245-55)	A1
541	2008-005870-11	Novartis Pharma Services A.G.; A Phase II multi center, non randomized, open label study of TKI258 in patients with either FGFR3 mutated or FGFR3 wild type advanced urothelial carcinoma; (2008-005870-11)	A1
542	2008-006209-17	Eli Lilly and Company; A Phase 1/Randomized Phase 2 Study to Evaluate LY2603618 in Combination with Gemcitabine in Patients with Pancreatic Cancer; (2008-006209-17)	A1
543	2009-015119-42	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie mbH; An open label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild type HRAS; (2009-015119-42)	A2
544	2009-016784-11	ImClone LLC; An Open label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti VEGFR 2 Monoclonal Antibody, IMC 1121B in Combination with Platinum based Chemotherapy versus Platinum based Chemotherapy Alone as First line Treatment of Patients with Recurrent or Advanced Non small Cell Lung Cancer (NSCLC); (2009-016784-11)	A1

545	2010-018850-11	Medizinische Hochschule Hannover (MHH); Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas a randomized clinical phase II study PiCCA Study; (2010-018850-11)	A1
546	2010-020620-22	Pierre Fabre Medicament; Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium; (2010-020620-22)	A2
547	2010-023978-39	Amgen Inc; A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Trial of AMG 479 or Placebo in Combination with Gemcitabine as First line Therapy for Locally Advanced Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas; (2010-023978-39)	A1
548	2011-000211-64	Eli Lilly and Company; A Phase 1b/2 Study with Gemcitabine and LY2157299 for Patients with Metastatic Cancer (Phase 1b) and Advanced or Metastatic Unresectable Pancreatic Cancer (Phase 2); (2011-000211-64)	A1
549	2011-000272-34	Pierre Fabre Medicament; Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract; (2011-000272-34)	A1
550	2011-002424-41	OncoGenex Technologies Inc.; A Randomized, Double blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination with OGX 427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma; (2011-002424-41)	A2
551	2012-002852-17	Eortc; A PHASE III RANDOMIZED TRIAL OF GEMCITABINE (NSC# 613327) PLUS DOCETAXEL FOLLOWED BY DOXORUBICIN Versus. OBSERVATION FOR UTERUS LIMITED, HIGH GRADE UTERINE LEIOMYOSARCOMA; (2012-002852-17)	A1
552	2012-003669-17	University Medical Center Hamburg-Eppendorf; Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non metastasized pancreatic adenocarcinoma (NEOPA); (2012-003669-17)	A1
553	2013-005085-19	Novartis Pharma Services A.G.; A phase II multicenter, single arm study of oral BGJ398 in adult patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions or other FGFR genetic alterations who failed or are intolerant to platinum based chemotherapy; (2013-005085-19)	A1
554	2013-005486-39	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Ii, Multicenter, Single Arm Study of Mpd13280a in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelialbladder Cancer; (2013-005486-39)	A2
555	2014-000323-25	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc.; A Randomized Open Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD L1 Strong Metastatic Non Small Cell Lung Cancer; (2014-000323-25)	A1
556	2014-003231-19	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Phase Iii, Open Label,	A1

		Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti Pd L1 Antibody) Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer after Failure with Platinum Containing Chemotherapy; (2014-003231-19)	
557	2014-004981-52	University Hospital Essen; Nab Paclitaxel (Abraxane®) and Gemcitabine as first line therapy in patients with cholangiocarcinoma ineligible for cisplatin based chemotherapy a pilot study The NACHO trial (GEMNABCCC 001); (2014-004981-52)	A1
558	2015-001633-24	AstraZeneca A.B.; A Phase III, Randomized, Open label, Controlled, Multi Center, Global Study of First Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer; (2015-001633-24)	A2
559	2015-004028-69	Dekan des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt; 5 Fluorouracil (5 FU), folinic acid and irinotecan (FOLFIRI) versus 5 FU and folinic acid as second line chemotherapy in patients with biliary tract cancer (IRIBIL): a randomized open label phase 2 study / 5 Fluorouracil (5 FU), Folsäure und Irinotecan (FOLFIRI) versus 5 FU und Folsäure als Zweitlinienchemotherapie bei Patienten mit Karzinomen des biliären Systems: eine randomisierte offene Phase 2 Studie (IRIBIL); (2015-004028-69)	A1
560	2015-004699-31	Eli Lilly and Company; Randomized, Double Blind, Phase 2 Study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin as First Line Treatment in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer; (2015-004699-31)	A1
561	2015-005731-41	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc.; A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma; (2015-005731-41)	A2
562	2016-002625-11	F. Hoffman-La Roche Ltd.; An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract; (2016-002625-11)	A1
563	2016-003881-14	Bristol-Myers Squibb International Corporation; A Phase 3, Open label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer; (2016-003881-14)	A1

* Gemäß den Kriterien für die Sensitivitätsanalyse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weiter Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-82 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 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die nachfolgende Tabelle in Anhang 4-E wurde nach der aktuellen TREND („Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs“) Statement Checkliste bearbeitet. Diese Vorgaben decken sich nicht komplett mit den nach CONSORT geforderten ITEMS in der Dossiervorlage. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet bislang keine direkt vergleichende, randomisierte Studien vorliegen.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMvigor210

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie ist die bevorzugte Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem UC. Allerdings ist ein Teil der Patienten aufgrund von Komorbidität oder schlechtem Allgemeinzustand für diese Therapie ungeeignet. Für diese Patienten beträgt das mediane Überleben nach Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Carboplatin nur etwa 7,2 Monate, und die Behandlung ist mit bedeutender Toxizität verbunden [7]. Daher besteht bei Patienten mit metastasiertem UC, die für eine Cisplatintherapie ungeeignet sind, weiterhin ein Bedarf an neuen, besser wirksamen und besser verträglichen Therapien.</p> <p>Atezolizumab ist ein humanisierter, monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter IgG1-Antikörper, der die T-Zell-vermittelte Tumorantwort reaktiviert. Atezolizumab zeigte bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren inklusive UC und bei PD-L1-positiven Tumoren eine häufig langanhaltende Antitumorwirkung (Phase I-Studie PCD4989g) [95]. Unter den auswertbaren Patienten mit UC, die mehrheitlich vorbehandelt waren und eine schlechte Prognose hatten, sprachen 32,7% der Patienten des Gesamtkollektivs auf die Therapie mit Atezolizumab an (12 Wochen Beobachtung). Atezolizumab ist insgesamt gut verträglich und zeigt keine mit Chemotherapien überlappende Toxizität. Diese Ergebnisse liefern eine überzeugende Rationale, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab zur Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem UC, die für eine Cisplatintherapie nicht geeignet sind, klinisch zu überprüfen.</p>
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme 	<p>Die Patienten wurden zwei Kohorten zugeteilt:</p> <p>Kohorte 1: Keine vorherige Chemotherapie und für eine Cisplatintherapie ungeeignet. Diese Population ist für die gegenständliche Bewertung relevant.</p> <p>Kohorte 2: Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie mit Platinderivaten (nicht gegenständig).</p> <p>Wenn nicht anders angemerkt, beziehen sich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>verwendet wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>die nachfolgenden Angaben auf beide Kohorten oder das gegenständliche Anwendungsgebiet (Kohorte 1).</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung • Fähigkeit, die Vorgaben des Protokolls zu erfüllen • Alter ≥ 18 Jahre • Histologisch oder zytologisch gesichertes lokal, fortgeschrittenes (T4B, jedes N oder jedes T, N 2 – 3) oder metastasiertes (M1, Stadium IV) TCC des Urothels (einschließlich Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und Harnröhre) <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit gemischter Histologie dominantes Übergangszellprofil Nicht operabler, lokal, fortgeschrittener Blasenkrebs aufgrund eines Befalls der Nierenbeckenwand oder angrenzender Viszera (klinisches Stadium T4b) oder großen („bulky“), nodalen Metastasen (N2 – N3) • Repräsentative Tumorproben ausreichender Qualität (Paraffinblöcke oder mindestens 15 Objektträger, wenn nicht anders vorgegeben) zur Bestimmung der PD-L1-Expression • ECOG-PS 0 oder 1, ECOG-PS 2 (Kohorte 1) • Lebenserwartung ≥ 12 Wochen • Entsprechend messbare Erkrankung nach RECIST v1.1 <ul style="list-style-type: none"> Zuvor bestrahlte Läsionen sollten nicht als Zielläsion ausgewählt werden. Ausnahme stellten Läsionen dar, die seit der Bestrahlung fortgeschritten waren, vorausgesetzt es waren keine anderen, geeigneten Läsionen vorhanden. • Angemessene hämatologische und Organfunktion innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/μl (ohne Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus) Zahl der weißen Blutkörperchen $\geq 2.500/\mu$l

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zahl der Lymphozyten $\geq 300/\mu\text{l}$</p> <p>Zahl der Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ohne Transfusion innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus)</p> <p>Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl (Transfusionen oder erythropoetische Behandlung waren erlaubt)</p> <p>Aspartat- (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Alkalische Phosphatase $\leq 2,5$ des oberen Normbereichs mit folgenden Ausnahmen:</p> <p>Dokumentierte Lebermetastasen: AST und/oder ALT ≤ 5 des oberen Normbereichs</p> <p>Dokumentierte Leber- oder Knochenmetastasen: Alkalische Phosphatase ≤ 5 des oberen Normbereichs</p> <p>Serumbilirubin $\leq 1,5$ des oberen Normbereichs (bei Patienten mit Gilbert-Syndrom ≤ 3 erlaubt)</p> <p>Internationale, normalisierte Ratio und aktivierte, partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ des oberen Normbereichs (nur Patienten ohne therapeutische Antikoagulation)</p> <p>Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Frauen im gebärfähigen Alter und männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen Bereitschaft, bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis hocheffektive Verhütungsmethoden einzusetzen <p><i>Spezifische Einschlusskriterien für Kohorte 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen, metastasierenden oder rezidivierenden UC <ul style="list-style-type: none"> Patienten, die sich zuvor einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemo- oder Strahlentherapie unterzogen hatten, konnten teilnehmen, vorausgesetzt der behandlungsfreie Zeitraum betrug mindestens 12 Monate. Eine vorherige, lokale, intravesikuläre Chemo- oder Immuntherapie war erlaubt, vorausgesetzt die Behandlung war mindestens vier Wochen vor der ersten Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit dem Prüfpräparat abgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Eignung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie aufgrund folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Eingeschränkte Nierenfunktion: Glomeruläre Filtrationsrate zwischen >30 und <60 ml/min gemessen mittels direkter Methoden oder falls dies nicht möglich war Berechnung des Serum/Plasma Kreatinins (Cockcroft-Gault-Formel) Audiometrisch bestimmter Hörverlust von mindestens 25 dB bei zwei angrenzenden Frequenzen Periphere Neuropathie des Grades zwei oder höher (d. h. sensorische Störungen oder Parästhesien inklusive Kribbeln) ECOG-PS 2 <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede zugelassene Krebstherapie inklusive Chemotherapie oder Hormontherapie innerhalb von drei Wochen vor Studienbeginn mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> Palliative Radiotherapie für Knochenmetastasen oder Weichteilläsionen, die innerhalb von >7 Tagen vor BL (bildgebende Verfahren) abgeschlossen war Hormonersatztherapie oder orale Verhütungsmittel • Behandlung mit einem anderen, investigativen Präparat oder Teilnahme an einer anderen Studie mit therapeutischer Intention innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss • Durch bildgebende Verfahren gesicherte aktive oder unbehandelte Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) <p>Patienten mit behandelten, asymptomatischen ZNS-Metastasen waren unter folgenden Voraussetzungen geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Messbare Erkrankung außerhalb des ZNS Keine Metastasen im Mittelhirn, der Brücke, der Medulla, dem Kleinhirn oder bis zu einem Abstand von 10 mm vom optischen Zentrum Keine Vorgeschichte einer intrakraniellen oder Rückenmarksblutung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kein bedeutendes, vasogenes Ödem</p> <p>Keine Weiterbehandlung mit Dexamethason zur Therapie von ZNS-Erkrankungen; Antikonvulsiva waren in stabiler Dosis erlaubt.</p> <p>Keine stereotaktische Bestrahlung, Bestrahlung des gesamten Gehirns oder neurochirurgische Resektion innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus</p> <p>Radiologischer Nachweis einer stabilen Erkrankung (d. h. keine Progression) zwischen dem Ende der ZNS-Therapie und der radiologischen Screening-Untersuchung</p> <p>Radiologische Screening-Untersuchung des ZNS innerhalb von ≥ 4 Wochen nach Ende der Radiotherapie oder des chirurgischen Eingriffs und ≥ 2 Wochen seit dem Absetzen der Kortikosteroide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leptomeningeale Erkrankung • Unkontrollierter, tumorbedingter Schmerz <ul style="list-style-type: none"> Stabile Schmerzmedikation zu Studienbeginn Symptomatische Läsionen, die einer palliativen Radiotherapie zugänglich sind, sollten vor Einschluss behandelt werden. Bei asymptomatischen, metastatischen Läsionen, deren weiteres Wachstum erwartungsgemäß zu Einschränkungen und schweren Schmerzen führt, sollte vor Einschluss eine lokoregionale Therapie erwogen werden. Nicht kontrollierter Pleural- oder Perikarderguss oder Aszites, die häufige Drainagen erforderten (einmal monatlich oder häufiger); Patienten mit Verweilkatheter konnten teilnehmen • Unkontrollierte Hyperkalzämie oder symptomatische Hyperkalzämie, die eine dauerhafte Einnahme von Bisphosphonaten oder Denosumab erforderten <ul style="list-style-type: none"> Einschluss von Patienten erlaubt, die Bisphosphonate oder Denosumab zur Vermeidung skelettaler Ereignisse erhielten und bei denen keine klinisch bedeutsamen Hyperkalzämien bekannt waren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bereitschaft zum Austausch von Denosumab gegen Bisphosphonate während der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Krebserkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Tag 1 des ersten Zyklus mit Ausnahme von Patienten mit einem vernachlässigbaren Risiko einer Metastasierung oder Tod, die mit kurativer Intention behandelt worden waren, oder Patienten mit lokalem Prostatakrebs, der kurativ behandelt worden war, und bei denen kein PSA-Rezidiv oder Prostatakrebs nachweisbar war <p><i>Generelle, medizinische Ausschlusskriterien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit • Krankheitsgeschichte schwerer allergischer, anaphylaktischer oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergien gegenüber Biopharmazeutika, die in Chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO) produziert werden, oder einem anderen Hilfsstoff des Arzneimittels • Krankengeschichte einer Autoimmunerkrankung mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit bekannter autoimmunvermittelter Hypothyreose und stabiler Substitution mit Schilddrüsenhormonen • Patienten mit kontrolliertem Typ I-Diabetes und stabiler Insulindosis • Krankengeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose, organisierender Pneumonitis, Arzneimittel-induzierter Pneumonitis, idiopathischer Pneumonitis oder Nachweis einer aktiven Pneumonitis mit Ausnahme einer bekannten Strahlen-induzierten Pneumonitis im Bestrahlungsfeld (Fibrose) • Serumalbumin <2,5 g/dl • Positiver HIV-Test • Aktiver Hepatitis B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) mit Ausnahme von <ul style="list-style-type: none"> • Frühere oder kurierte HBV-Infektion • Bei positivem HCV-Antikörpertest negativer Test auf HCV-RNA (Polymerasekettenreaktion)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Tuberkulose • Schwere Infektionen innerhalb der letzten vier Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus • Anzeichen oder Symptome einer Infektion innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus • Einsatz oraler oder i.v. Antibiotika mit therapeutischer Intention innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus mit Ausnahme prophylaktischer Antibiotika • Bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen wie NHYA II oder höher, Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina mit Ausnahme gut eingestellter Patienten mit weniger schwerwiegenden Erkrankungen • Bedeutender chirurgischer Eingriff aus anderen Gründen als zur Diagnosestellung innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 des ersten Zyklus oder Erwartung eines solchen während der Studie • Vorherige Transplantation allogener Stammzellen oder solider Organe • Gabe eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus oder Annahme, dass ein solcher während der Studie benötigt wird • Jede andere Erkrankung, metabolische Störung, jeder körperliche Befund oder jedes Laborergebnis, welche Kontraindikationen darstellen, die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen oder den Patienten einem Risiko aussetzen könnten. <p><i>Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Ausschlusskriterien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit Ausnahme von <ul style="list-style-type: none"> Vorherige Therapie mit Anti-CTLA-4, vorausgesetzt mindestens fünf Halbwertszeiten (etwa 75 Tage) waren vergangen und es waren keine schweren immunvermittelten UE aufgetreten. Vorherige Krebsimpfstoffe oder zelluläre Immuntherapie • Behandlung mit systemischen, immunstimulierenden Substanzen innerhalb von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sechs Wochen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welche Dauer kürzer ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 des ersten Zyklus oder Annahme, dass systemische Immunsuppressiva während der Studie benötigt werden mit Ausnahme von <ul style="list-style-type: none"> Akuten, systemischen Immunsuppressiva in niedriger Dosis Kortikosteroide zur Inhalation oder Gluko- oder Mineralkortikoide zur Substitution in physiologischer Dosierung <p><u>Rekrutierung</u> Die Rekrutierung erfolgte in den Studienzentren auf Basis der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p><u>Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden:</u> Es handelt sich um eine multizentrische, internationale Studie.</p> <p>Die Studie fand in 69 Zentren in den USA (43), Kanada (7), Spanien (7), Frankreich (3), dem Vereinigten Königreich (3), Deutschland (3), Italien (2) und den Niederlanden (1) statt. Es handelte sich um onkologische Zentren oder onkologische Abteilungen.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositions- und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p><u>Studiendauer</u> Einschluss des ersten Patienten: 13. Mai 2014 Einschluss des letzten Patienten: 30. März 2015 (Gesamtkollektiv).</p> <p>Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression (erhoben gemäß RECIST v1.1) behandelt. Die primäre Analyse für ORR fand statt, nachdem der letzte Patient etwa sechs Monate beobachtet worden war. Die Studie endet zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten (erwartungsgemäß etwa 12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten).</p> <p>Zum Datenschnitt 14. September 2015 lagen die Ergebnisse der primären Analyse für den Endpunkt ORR vor. Die Nachbeobachtungsphase der Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung und Zeitspanne der Verabreichung</u> Atezolizumab wurde den Zentren in Form von Ampullen zur i.v. Anwendung zum Einmalgebrauch zur Verfügung gestellt (20 ml mit 1.200 mg des Wirkstoffs). Den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten wurde an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus eine fixe Dosis von 1.200 mg Atezolizumab (etwa 15 mg/kg KG) i.v. verabreicht. Die erste Dosis Atezolizumab wurde über 60 (\pm 15) Minuten infundiert. Traten während der ersten Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen auf, konnte die zweite Infusion über 30 (\pm 10) Minuten verabreicht werden. Wurde diese gut vertragen, konnten alle nachfolgenden Infusionen über 30 (\pm 10) Minuten infundiert werden.</p> <p>Dosismodifikationen waren protokollgemäß nicht vorgesehen; stattdessen sollte die Behandlung bei Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse unter- oder gegebenenfalls abgebrochen werden. Das Protokoll enthielt diesbezüglich detaillierte Empfehlungen.</p> <p>Atezolizumab wurde in Krankenhäusern, die über eine Notfallstation verfügten, verabreicht. Das Personal war ausreichend geschult, um auf eine Notfallsituation angemessen reagieren zu können.</p> <p>Bei einer Erstlinientherapie des UC besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Patienten körperlich nicht mehr in der Lage sind, sich anschließend einer Standard-Chemotherapie zu unterziehen. Daher mussten Patienten der Kohorte 1 im Falle einer eindeutigen, radiologisch gesicherten Progression entsprechend RECIST v1.1 die Behandlung abbrechen.</p> <p>Der Tumorstatus der Patienten wurde über die ersten 12 Monate engmaschig überwacht. Nach den ersten 12 Monaten wurde der Tumorstatus weiter bis zur Krankheitsprogression, Entzug der Einverständniserklärung, Tod oder Beendigung der Studie erhoben, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Dies galt gleichermaßen für Patienten, die die Studie nicht aufgrund einer Progression vorzeitig abgebrochen hatten oder ohne Progression eine neue Therapie begonnen hatten.</p> <p>Alle Patienten, deren Erkrankung fortgeschritten war, wurden bis zum Tod, Entzug der Einverständniserklärung, Verlust des Patienten („lost to follow-up“) oder Beendigung der Studie durch den Sponsor hinsichtlich des Überlebens und der Einleitung einer neuen Therapie nachbeobachtet, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Compliance</u></p> <p>Die Sicherheitsanalyse schloss die Exposition gegenüber Atezolizumab einschließlich Dauer der Behandlung, Zahl der Zyklen und Dosisintensität ein. Da Atezolizumab innerhalb der Zentren durch das Studienpersonal i.v. verabreicht wurde, waren keine Complianceprobleme zu erwarten.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC anhand der:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektiven Ansprechrate (ORR) ermittelt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium entsprechend RECIST v1.1 • ORR ermittelt durch die Prüfarzte entsprechend einer modifizierten RECIST-Version (nur Kohorte 2, nicht gegenständlich) <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS und DOR bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (RECIST v1.1) • PFS und DOR bewertet durch die Prüfarzte (modifizierte RECIST; nur Kohorte 2, nicht gegenständlich) • ORR, DOR und PFS bewertet durch die Prüfarzte nach modifizierten RECIST-Kriterien. • OS („medianes Überleben“) und OS nach einem Jahr (12 Monate „landmark“ Analyse), Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab • Pharmakokinetik von Atezolizumab • Inzidenz und Titer anti-therapeutischer Antikörper gegen Atezolizumab und möglicher Zusammenhang zwischen der Immunogenität und der Pharmakokinetik, Sicherheit sowie Wirksamkeit <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antitumoraktivität in Abhängigkeit von den immunhistochemischen Kategorien • Zusammenhang zwischen bestimmten immunhistochemisch nachgewiesenen Tumor-Biomarkern (PD-L1, PD-1 etc.) und der Wirksamkeit • Untersuchung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamisch, explorativer Biomarker in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe und im Blut und deren Zusammenhang mit dem Krank-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>heitsstatus und/oder dem Ansprechen auf die Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignung von Biopsien zum Zeitpunkt einer vermuteten Krankheitsprogression, um eine durch die immunmodulatorische Aktivität von Atezolizumab bedingte Zunahme des Tumolvolumens (z. B. Pseudoprogression oder Tumorimmuninfiltration) von einer echten Krankheitsprogression zu unterscheiden • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte (RECIST v1.1) • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte (modifizierte RECIST-Version) • Kontrollrate der Erkrankung (DCR) ermittelt durch die Prüfarzte <p><u>Hypothesen</u></p> <p>Die Nullhypothese war, dass sich die ORR in der Primäranalyse für die ORR nicht zwischen den mit Atezolizumab behandelten Patienten und einer historischen Kontrollgruppe unterscheidet. Bei der historischen Kontrollgruppe wurde eine ORR von 10% angenommen. Dementsprechend wurden die folgenden Hypothesen geprüft: Nullhypothese ORR=10% vs. alternative Hypothese ORR ≠ 10%. Die Hypothesen wurden hierarchisch getrennt nach PD-L1-Status sowie für alle auswertbaren Patienten analysiert. Für weitere Details siehe Item 11.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Gemäß Studienbericht (Mai 2015) ersetzt der Statistische Analyseplan (5. Juni 2015) die im Studienprotokoll festgelegten Analysen [20].</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsparameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch das IRF bestimmte ORR entsprechend RECIST v1.1. <p>Die ORR war definiert als Anteil der Patienten, deren bestes Ergebnis ein bestätigtes partielles („Partial Response“, PR) oder vollständiges Ansprechen („Complete Response“, CR) war.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR (IRF): Zeit zwischen der ersten dokumentierten PR oder CR (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) und einer durch das IRF radiologisch bestätigten Progression gemäß RECIST v1.1 oder Tod unabhängig von der Ursache. • DOR (Prüfarzt): Entsprechend IRF-Bewertung, allerdings bestimmten die Prüfarzte den Endpunkt. • PFS (IRF): Zeit zwischen der ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis von Atezolizumab und der ersten durch das IRF radiologisch gesicherten Progression gemäß RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (Prüfarzt): Analog IRF-Beurteilung, allerdings bestimmten die Prüfarzte den Endpunkt • ORR (Prüfarzt): Anteil Patienten mit CR oder PR gemäß RECIST v1.1 • OS: Zeitraum zwischen der ersten Dosis von Atezolizumab bis zum Tod unabhängig von der Ursache • OS nach einem Jahr (12 Monate „Landmark-Analyse“). <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz, Art und Schwere von UE kodiert nach NCI CTCAE v4.0. • Änderung der Vitalzeichen, körperlichen Befunde und klinischen Laborergebnisse. • Anteil der Patienten, bei denen anti-therapeutische Antikörper nachgewiesen wurden, und mögliche Korrelationen mit pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ergebnissen sowie der Wirksamkeit. <p><u>Biomarker</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunhistochemisch bestimmte PD-L1-Expression. <p><u>Pharmakokinetische Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Atezolizumab einschließlich und wenn möglich der Spitzenkonzentration und der Talspiegel im Serum. <p><u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker-Status vor, während oder nach der Behandlung mit Atezolizumab oder zum Zeitpunkt der Progression wie PDL-1, immun- oder UC-bezogene oder andere explorative Parameter in archiviertem und/oder frisch entnommenem Tumorgewebe oder Blutproben. • Status der ICs und anderer, explorativer Biomarker in Biopsie- und Blutproben zum Zeitpunkt der ersten radiologisch gesicherten Progression. • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte gemäß RECIST v1.1: Bei Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten, wurde das Einschlussdatum plus ein Tag eingegeben. Bei Patienten, die auf die Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angesprochen hatten, entsprach der Endpunkt der DOR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time in Response ermittelt durch die Prüfarzte gemäß modifizierter RECIST • DCR ermittelt durch die Prüfarzte entsprechend RECIST v1.1: Anteil der Patienten, deren bestes Ergebnis ein CR oder PR war oder deren Erkrankung über ≥ 27 Wochen stabil war • PFS (Prüfarzt) gemäß RECIST v1.1 bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten (ergänzt in SAP V1) • Zeit bis zum Ansprechen (Prüfarzt): Zeit zwischen der ersten Dosis von Atezolizumab und der ersten dokumentierten CR oder PR gemäß RECIST v1.1 (ergänzt in SAP V1) • Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens (TTOR), definiert als Zeit von der ersten Dosis bis zur ersten dokumentierten PR oder CR. Methodik analog zum progressionsfreien Überleben. • Tumorlast (Prüfarzte): Änderung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen gemäß RECIST v1.1 und modifizierter RECIST (ergänzt in SAP V1) <p><u>Methoden der Datenerhebung</u></p> <p>Die Daten wurden in einem elektronischen Prüfbogen erfasst („electronic case report form“, eCRF). Alle primären Tumordaten aus bildgebenden Verfahren wurden durch den Sponsor gespeichert, um eine zentrale, unabhängige Auswertung zu ermöglichen.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Es war geplant, etwa 400 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC in zwei getrennten Kohorten zu rekrutieren: Etwa 100 bislang unbehandelte Patienten (Minimum von 30 Patienten mit ICH 2/3), die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren (Kohorte 1) und etwa 300 Patienten (etwa 100 Patienten mit ICH 2/3), deren Erkrankung während oder nach mindestens einer Chemotherapie mit Platinderivaten fortgeschritten oder wieder aufgetreten war (Kohorte 2, nicht gegenständlich).</p> <p>Bei 30 Patienten mit IC2/3 im gegenständlichen Anwendungsgebiet beträgt das 95% KI bei einer ORR von 40% unter Einsatz der Clopper-Pearson-Methode 22,7% und 59,4%. Die Studie hatte eine Power von 98%, um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen Anstieg des ORR um 30% von 10% auf 40% zu detektieren.</p> <p><u>Zwischenauswertungen</u></p> <p>Futilitätsanalyse bei Patienten mit IC0/1 der Kohorten 1 (und 2) etwa 18 Wochen nach Einschluss der ersten 100 Patienten der Kohorte 2 (mindestens 30 Patienten mit IC2/3): Die Zwischenauswertung beruhte auf der durch die Prüfarzte bestimmten ORR gemäß RECIST v1/1. Falls die a priori festgelegte Abbruchgrenze (ORR ≤5%) erfüllt war, konnte eine unabhängige Bewertungseinrichtung empfehlen, die Rekrutierung von Patienten mit IC0/1-Status in beiden Kohorten zu beenden.</p> <p>Eine Zwischenauswertung zur Wirksamkeit der Kohorte 1 war zum Zeitpunkt der Primäranalyse zur ORR der Kohorte 2 geplant d. h. nachdem der letzte in die Kohorte 2 eingeschlossene Patient über mindestens 24 Wochen beobachtet worden war. In die Zwischenauswertung der Kohorte 1 wurden Patienten, die über mindestens 24 Wochen beobachtet worden waren, eingeschlossen. Die Primäranalyse zur ORR der Kohorte 1 fand statt, nachdem der letzte eingeschlossene Patient über mindestens 24 Wochen beobachtet worden war. Das Alpha der Zwischen- und Primäranalyse zur ORR der Kohorte 1 betrug 0,001 bzw. 0,049.</p> <p>Eine unabhängige Bewertungseinrichtung bewertete etwa alle sechs Monate, nachdem der erste Patient eingeschlossen worden war, die Sicherheitsdaten. Das Expertengremium konnte Empfehlungen aussprechen, ob die Studie fortgesetzt oder beendet werden sollte oder ob aus Sicherheitsgründen Änderungen des Designs erforderlich sind.</p> <p><u>Abbruchregeln</u></p> <p>Unter folgenden Bedingungen hatte der Sponsor das Recht, die Studie zu beenden oder ein Studienzentrum zu schließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz oder Schwere der UE in dieser oder anderen Studien deutete ein Gesundheitsrisiko an. • Unbefriedigende bzw. schleppende Patientenrekrutierung. • Schlechte Protokoll-Compliance. • Mangelhafte Dokumentation der Daten. • Fehlende Einhaltung der Regeln guter klinischer Praxis gemäß ICH („International Conference on Harmonisation“).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Keine Aktivität im Studienzentrum. <p>Unter folgenden Bedingungen mussten die Patienten die Behandlung abbrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Entgleisung aufgrund einer Progression nach Urteil der Prüfer (z. B. nicht kontrollierbare Schmerzen). • Nicht tolerable Toxizität. • Jeder Zustand, der den Patienten bei fortgesetzter Therapie einem Risiko aussetzt. • Andere nicht protokollspezifische Krebstherapie. • Schwangerschaft. • Patienten der Kohorte 1: Progression gemäß RECIST v1.1.
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zwei Kohorten zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bislang unbehandelte Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren. • Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie fortgeschritten oder wieder aufgetreten war (nicht gegenständig). <p>Eine Stratifizierung oder ein Matching fanden nicht statt.</p> <p>Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, wurde jeder Patient mit Atezolizumab behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie. Die Prüfer, das Studienpersonal und Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p> <p>Sowohl die Prüfer als auch die Patienten hatten keine Kenntnis der PD-L1-Kategorie. Das Ansprechen auf die Therapie und alle damit zusammenhängenden Endpunkte wurden neben der Erhebung durch die Prüfer durch eine unabhängige Bewertungseinrichtung (IRF) beurteilt.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die 	<p>Die Daten wurden getrennt für Kohorte 1 (nicht vorbehandelte, für Cisplatin ungeeignete Patienten) und Kohorte 2 (Patienten mit Progression während oder nach Chemotherapie mit Platin-Derivaten; nicht gegenständig) analysiert. Zusätzlich waren Analysen getrennt nach PD-L1-Status</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	prospektiv geplant. Im statistischen Analyseplan waren verschiedene Subgruppenanalysen prospektiv definiert.
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden prospektiv in Subpopulationen entsprechend der immunhistochemisch bestimmten PD-L1-Expression im Tumorgewebe analysiert (IC0, IC1 und IC2/3).</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Der primäre Endpunkt bei Patienten der Kohorte 1 war die ORR ermittelt durch ein Expertengremium gemäß RECIST v1.1.</p> <p>Die Regeln und Richtlinien zur Beurteilung des Tumorstatus waren in einem separaten Annex zum Protokoll festgelegt.</p> <p>In die Primäranalyse der ORR wurden alle objektiv auswertbaren Patienten einbezogen, d. h. alle Patienten der ITT-Population, die das Prüfpräparat erhalten hatten und bei denen zu BL die Erkrankung gemäß RECIST v1.1. messbar war. Patienten, die die ORR-Kriterien nicht erfüllten oder bei denen nicht mindestens ein post-BL-Wert vorlag, wurden als Patienten eingegeben, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten („Non-Responder“).</p> <p>Der primäre Endpunkt ORR wurde hierarchisch in einer a priori festgelegten Reihenfolge getestet. Es wurden drei Populationen analysiert, deren ORR auswertbar war: In zwei Analysen wurden die Patienten getrennt nach PD-1-Expression mittels Immunhistochemie (IC2/3 bzw. IC1, IC2 oder IC3) ausgewertet und in die dritte Analyse wurden alle Patienten mit auswertbaren Daten eingeschlossen (Die Daten wurden getrennt für Kohorte 1 und Kohorte 2 (nicht gegenständig) ausgewertet.</p> <p>Drei Hypothesen wurden sequentiell bei Patienten mit auswertbaren Daten geprüft (jeweils Bewertung durch das IRF):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ORR bei Patienten mit IC2/3-Status 2) ORR bei Patienten mit IC1/2/3-Status 3) ORR bei allen Patienten <p>Es wurde auf jeder Ebenen die Nullhypothese (ORR=10%) versus der alternativen Hypothese (ORR ≠ 10%) getestet. Die jeweils nächste Ebene wurde nur geprüft, wenn die Nullhypothese auf der vorherigen Stufe auf dem definierten Signifikanzniveau widerlegt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden konnte.</p> <p>Die 95% KIs wurden unter Einsatz der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Der exakte Binominaltest wurde eingesetzt, um zu überprüfen, ob sich die ORR signifikant zwischen der Atezolizumab- und der historischen Kontrollgruppe unterscheidet. Wenn der zweiseitige p-Wert signifikant und das geschätzte ORR größer als das der Nullhypothese zugrunde liegende ORR waren, war die Monotherapie mit Atezolizumab der historischen Kontrolle überlegen, vorausgesetzt die jeweils vorausgehende Hypothese war signifikant.</p> <p><u>Imputation fehlender Daten</u></p> <p>Hinsichtlich der ORR wurden Patienten, bei denen keine Daten nach BL vorlagen, als Patienten ohne ORR eingegeben („Non-Responder“). In der Analyse der DOR wurden Patienten, deren Erkrankung nicht fortgeschritten war und die nicht gestorben waren, zum Zeitpunkt der letzten Tumorerhebung zensiert. Falls keine Daten nach dem Erreichen der ORR vorlagen, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der ersten CR oder PR plus ein Tag zensiert. Hinsichtlich des OS wurde bei Patienten, die nicht verstorben waren, der letzte bekannte Zeitpunkt, an dem sie noch lebten, eingegeben. Falls nach Beginn der Studie keine Daten zum Überleben vorlagen, wurde der Zeitpunkt des Einschlusses plus ein Tag eingegeben. Patienten, bei denen der Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder des Todes nicht bekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerhebung zensiert. Für den Fall, dass Daten nach BL fehlten, wurde der Tag des Einschlusses plus ein Tag eingegeben.</p> <p>Für die statistischen Analysen wurde das Programm Biostat eingesetzt.</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden 	<p><u>Patientenfluss:</u></p> <p>Insgesamt 661 Patienten wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie überprüft. 223 Patienten waren nicht geeignet (Screening-Ausfälle). In die Studie eingeschlossen wurden 438 Patienten, von denen 122 Patienten zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse der Kohorte 1 angehörten. 118 Patienten der Kohorte 1 wurden mit Atezolizumab behandelt. Insgesamt 58,5% der Patienten der Kohorte 1 hatten die Behandlung mit Atezolizumab bis zum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>Zeitpunkt der Zwischenanalyse abgebrochen hauptsächlich aufgrund einer Krankheitsprogression (42,4%) und 28,0% hatten die Studie abgebrochen (23,7% Todesfälle).</p> <p>Zum 2. Datenschnitt der Kohorte 1 (Primäranalyse für ORR, 14. September 2015) wurden zwei Patienten der Kohorte 2 und ein Patient der Kohorte 1 der jeweils anderen Kohorte zugeordnet, da die Zuordnung per Datenschnitt vom 5. Mai 2015 nicht korrekt gewesen war. Zum Zeitpunkt 14. September 2015 umfasste die Kohorte 1 damit 123 Patienten, wovon 119 mit Atezolizumab behandelt worden waren. Insgesamt 86 Patienten (72,3%) hatten die Behandlung abgebrochen und bei der Mehrzahl der Patienten lag eine Krankheitsprogression zugrunde (53,8%). 52 Patienten (43,7%) hatten die Studie abgebrochen (davon 38,7% Todesfälle).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Primäranalyse für OR der Kohorte 1 (14 September 2015) setzten sich die Analysepopulationen wie folgt zusammen:</p> <p>Eingeschlossene Patienten der Kohorte 1: n=123 (100.0%) ITT: n=119 (96,7%) ITT mit 24 Wochen Nachbeobachtung: n=119 (96,7%)</p> <p>Auswertbar hinsichtlich der ORR: n=119 (96,7%)</p> <p>Auswertbar hinsichtlich der ORR mit 24 Wochen Nachbeobachtung: n=119 (96,7%)</p> <p>Sicherheitspopulation: n=119 (96,7%) Alle Patienten waren nach Einschluss des letzten Patienten über mindestens 24 Wochen beobachtet worden.</p> <p><u>Mindestens eine bedeutende Protokollverletzung</u>: n=27 (22,0%, 32 Ereignisse)</p> <p>Verletzung der Eignungskriterien: n=9 (7,3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorprobe erfüllt nicht die Kriterien: n=5 (4,1%) • Laborwerte erfüllten nicht die Kriterien: n=5 (4,1%) <p>Mindestens eine Verletzung der Studienprozeduren: n=19 (15,4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere prozedurale für die Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und/oder Wirksamkeit Abweichungen: n=17 (13,8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Erreichen der Abbruchkriterien fortgesetzte Behandlung: n=2 (1,6%) <p><u>Änderungen der geplanten Analysen [20]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Analyse des Überlebens nach sechs Monaten, da der Endpunkt 1-Jahres-Überlebensrate nicht erreicht war. • Das PFS nach sechs und 12 Monaten wurde zur Ergänzung der Kaplan-Meier-Analysen ausgewertet. • Die Übereinstimmung zwischen der Bewertung des ORR gemäß RECIST v1.1 durch die Prüferärzte und das unabhängige Expertengremium (IRF) wurde überprüft. • Die Übereinstimmung zwischen der Bewertung des ORR gemäß RECIST v1.1 und der modifizierten RECIST-Version wurde geprüft (nur Kohorte 2). • Auf den Vergleich der ORR zwischen Atezolizumab und der historischen Kontrolle bei IC2/3-Patienten der Kohorten eins und zwei wurde verzichtet, da eine gepoolte Analyse angesichts der Unterschiede zwischen den Populationen im Nachhinein wenig sinnvoll erschien. • Aus den pharmakokinetischen Analysen und Analysen der Anti-Atezolizumab-Antikörper wurde Zyklus drei ausgeschlossen, da für einige der Proben die Zustimmung fehlte. • Per SAP erforderte die Dauer des CR eine über mindestens 27 Wochen stabile Erkrankung; stattdessen wurden mindestens 24 Wochen kalkuliert. • Auf Ersuchen der amerikanischen Gesundheitsbehörde wurden UE analysiert, die den Einsatz systemischer Kortikosteroide erforderten und keine andere offensichtliche Ätiologie hatten.
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<p>Einschluss des ersten Patienten: 13. Mai 2014 Einschluss des letzten Patienten: 30. März 2015.</p> <p>Mindestens 24 Monate Beobachtung nach Einschluss des letzten Patienten (primäre Analyse für ORR der Kohorte 1): 14. September 2015.</p> <p>Nachbeobachtung noch laufend.</p>
a: nach TREND 2004.		

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

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, wurde der Patientenfluss abweichend von den Dossievorgaben nicht gemäß CONSORT dargestellt.

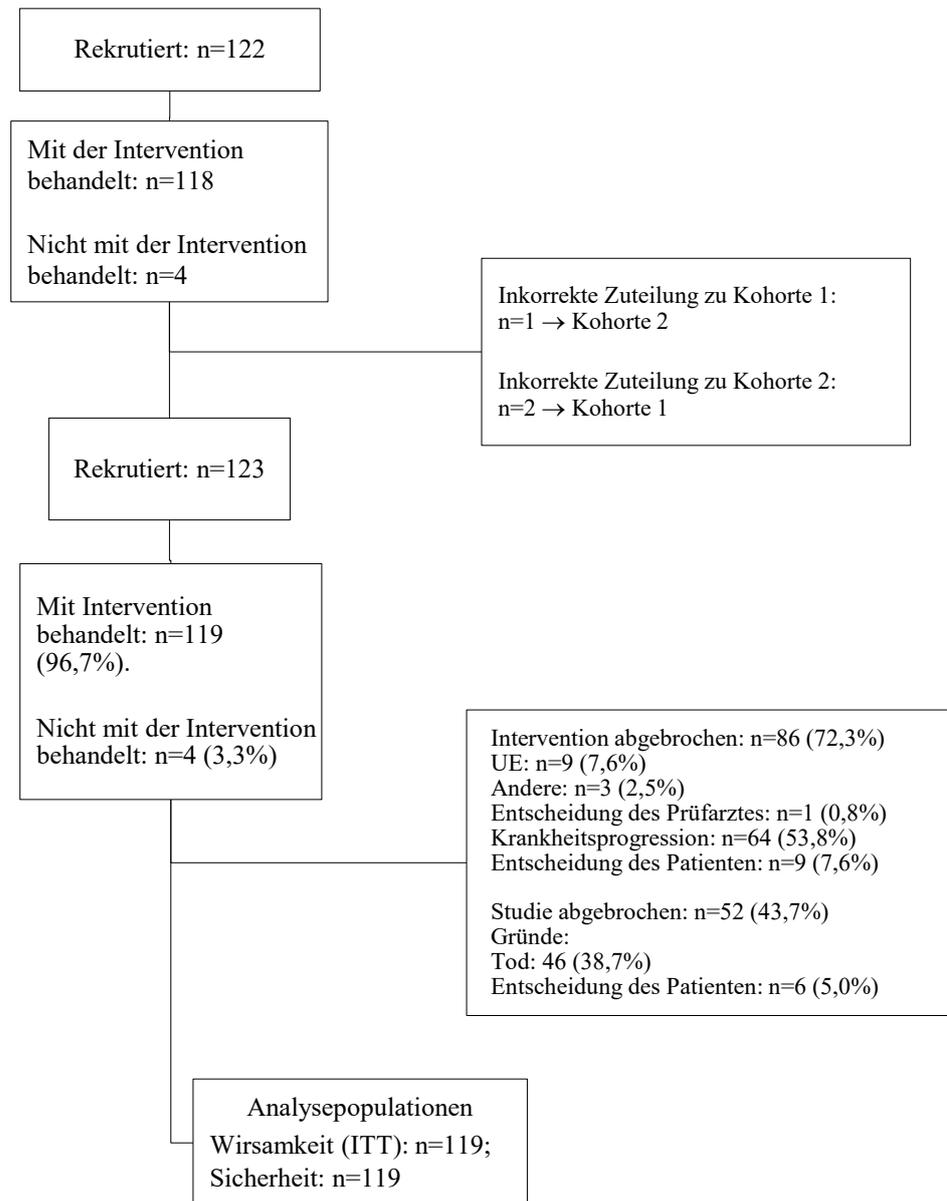


Abbildung 74: Patientenfluss Kohorte 1 der Studie IMvigor210 (Datenschnitt 14. September 2015)

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Baitar 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, einarmige Phase II-Studie. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem UC
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes TCC des Urothels, mit messbarer Erkrankung nach RECIST.</p> <p>WHO PS von 0, 1, oder 2 und Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen.</p> <p>Adäquate hämatologische Funktion und Leberfunktion, keine Restriktionen in Bezug auf Nierenfunktion</p> <p>Vorangegangene Chemotherapien für metastasierte Erkrankung waren nicht erlaubt.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8.</p> <p>Carboplatin i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle 3 Wochen, dosiert nach AUC=5.</p> <p>Die Behandlung wurde nach zwei Zyklen fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch auf Grund von Toxizität. Es waren maximal 6 Zyklen geplant.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Erhebung der Gesamtansprechrates unter der Annahme, dass die Gesamtansprechrates $\geq 30\%$ ist. Erhebung der Verträglichkeit</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Klar definierte primäre und sekundäre 	<p>Primäres Kriterium: Ansprechrates nach RECIST</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Wirksamkeitsmessgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Sekundäre Kriterien: Verträglichkeit und OS
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	Zumindest 19 und maximal 39 Patienten sollten in die Studie eingeschlossen werden. Wenn unter den ersten 19 Patienten weniger als 6 Patienten auf die Therapie ansprechen, sollte die Studie abgebrochen werden
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Keine Verblindung
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Kleinste Analyseeinheit:</p> <p>Studienteilnehmer/Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. 	<p>Vergleich von Studiengruppen: nicht anwendbar</p> <p>Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Das OS wurde nach der Kaplan Meier Methode ausgewertet (SPSS Version 17.0).</p> <p>In die Auswertung der Responderaten wurden Patienten nicht eingeschlossen, die weniger</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	als 2 Zyklen erhalten hatten, oder Patienten, die der Nachverfolgung verloren gingen.
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen April 2003 und März 2007
a: nach TREND 2004.		

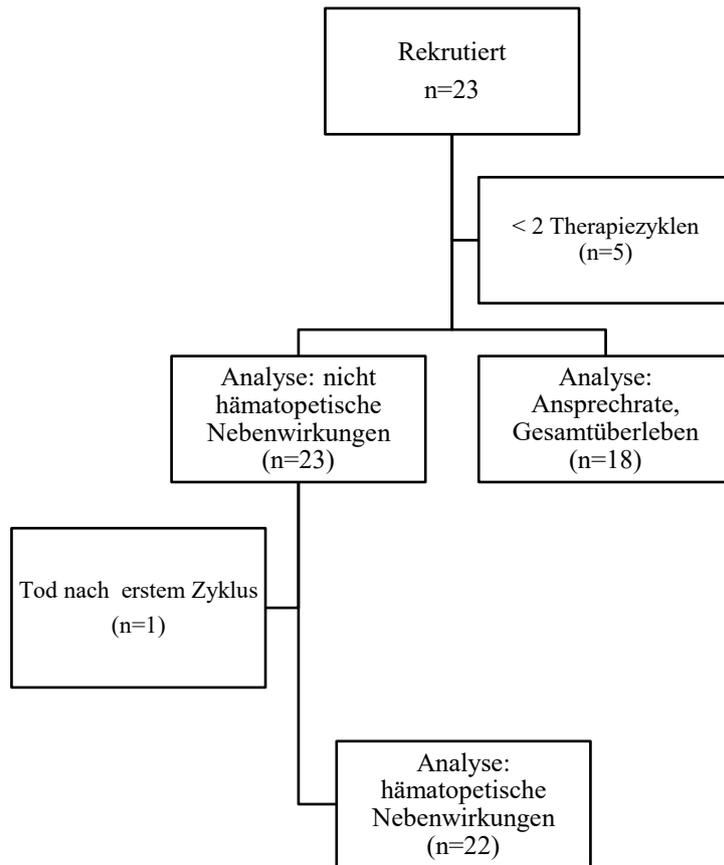


Abbildung 75: Patientenfluss der Studie Baitar 2011

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bamias 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, einarmige, multizentrische Phase II-Studie. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem UC.
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien: Histologisch oder zytologisch gesichertes, fortgeschrittenes/metastasiertes Blasenkarzinom, mit messbarer Erkrankung nach RECIST. Rekurrent nach Zystektomie und/oder Radiotherapie, und inoperabel zur Zeit der Diagnose.</p> <p>Keine Restriktionen in Bezug auf Nierenfunktion.</p> <p>Ausgeschlossen waren Patienten in Alter von <18 Jahren, Metastasen in ZNS, Schwangerschaft oder GFR <30ml/min</p> <p>Vorangegangene Chemotherapien für rezurrente oder fortgeschrittene Erkrankung waren nicht erlaubt. Vorangegangene neoadjuvante oder adjuvante Therapien waren erlaubt, falls ein mindestens 12-Monate langes therapiefreies Intervall vorlag.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositions menge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8.</p> <p>Carboplatin i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle 3 Wochen, dosiert nach AUC=5.</p> <p>Die Behandlung wurde nach zwei Zyklen fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch auf Grund von Toxizität. Es waren maximal 6 Zyklen geplant, die Behandlung konnte jedoch auf Entscheid des Prüfarztes fortgesetzt werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Erhebung von Sicherheit und Wirksamkeit der der Kombinationschemotherapie Carboplatin plus Gemcitabin in der Erstlinientherapie
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäres Kriterium: ORR nach RECIST-Kriterien Sekundäre Kriterien: OS, TTP und Verträglichkeit
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Die Stichprobengröße basierte auf der erwarteten Breite des 95%-Konfidenzintervalls der geschätzten Ansprechrate (40%). Das geschätzte 95%-Konfidenzintervall für eine Stichprobe von 58 Patienten lag bei 27-53%.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Keine Verblindung
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden	Vergleich von Studiengruppen: nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	<p>anwendbar</p> <p>TTP war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression.</p> <p>Alle Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen nicht in die TTP-Analyse eingeschlossen werden konnten, wurden als Non-Responder bewertet.</p> <p>Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod oder bis zum letzten Patientenkontakt. TTP und OS wurde nach der Kaplan-Meier Methode ausgewertet (SPSS Version 11.1).</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle</p>
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Rekrutierung zwischen Juni 2002 und November 2003</p>
a: nach TREND 2004.		

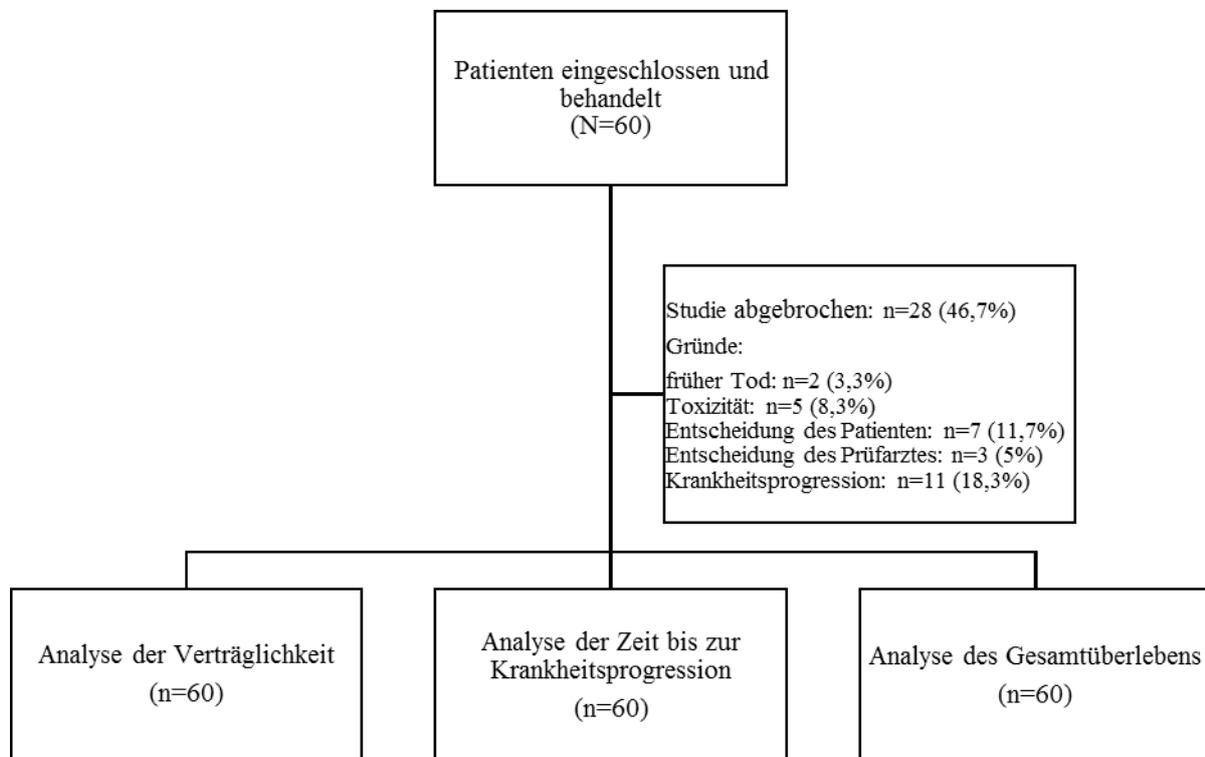


Abbildung 76: Patientenfluss der Studie Bamias 2006

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bamias 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie, die in zwei Zentren in Griechenland durchgeführt wurde. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in älteren Patienten (>70 Jahre) mit fortgeschrittenem UC, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien: Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes/metastasiertes Übergangszellkarzinom des Urothels, mit messbarer Erkrankung nach RECIST.</p> <p>Patienten sollten zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllen, die eine Cisplatin-basierte Therapie ausschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECOG-PS ≥ 2 Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 50 ml/min) Andere Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, Grad 2 Neuropathie, Hörverlust) <p>Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Historie von anderen Neoplasien oder unzureichender hämatopoietischer Funktion/Leberfunktion.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder 	<p>Gemcitabin 1.250 mg/m^2 i.v. an Tag 1.</p> <p>Carboplatin an Tag 1, dosiert nach $\text{AUC}=2,5$ (Calvert Formel), Zyklusdauer: 2 Wochen.</p> <p>Die Behandlung war für 8 Zyklen geplant, konnte jedoch nach Ansprechen verlängert werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Adhärenz (z. B. Anreize)	
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in älteren Patienten (>70 Jahre) mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäres Kriterium: ORR nach RECIST-Kriterien. Sekundäre Kriterien: OS, PFS und Verträglichkeit.
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Die Stichprobengröße basierte auf der erwarteten Breite des 95%-Konfidenzintervalls der geschätzten Ansprechrate (35%). Das geschätzte 95%-Konfidenzintervall für eine Stichprobe von 34 Patienten lag bei 20-50%.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Keine Verblindung
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt) 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	<p>Vergleich von Studiengruppen: nicht anwendbar.</p> <p>Die ORR wurde nach dem ITT Prinzip ausgewertet.</p> <p>PFS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression, Tod aufgrund der Erkrankung, oder letzter Termin der Nachverfolgung.</p> <p>Alle Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen nicht in die TTP-Analyse eingeschlossen werden konnten, wurden als Non-Responder bewertet.</p> <p>Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod oder bis zum letzten Patientenkontakt. PFS und OS wurde nach der Kaplan-Meier Methode ausgewertet (SPSS Version 11.1).</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	Rekrutierung zwischen November 2003 und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Mai 2006
a: nach TREND 2004.		

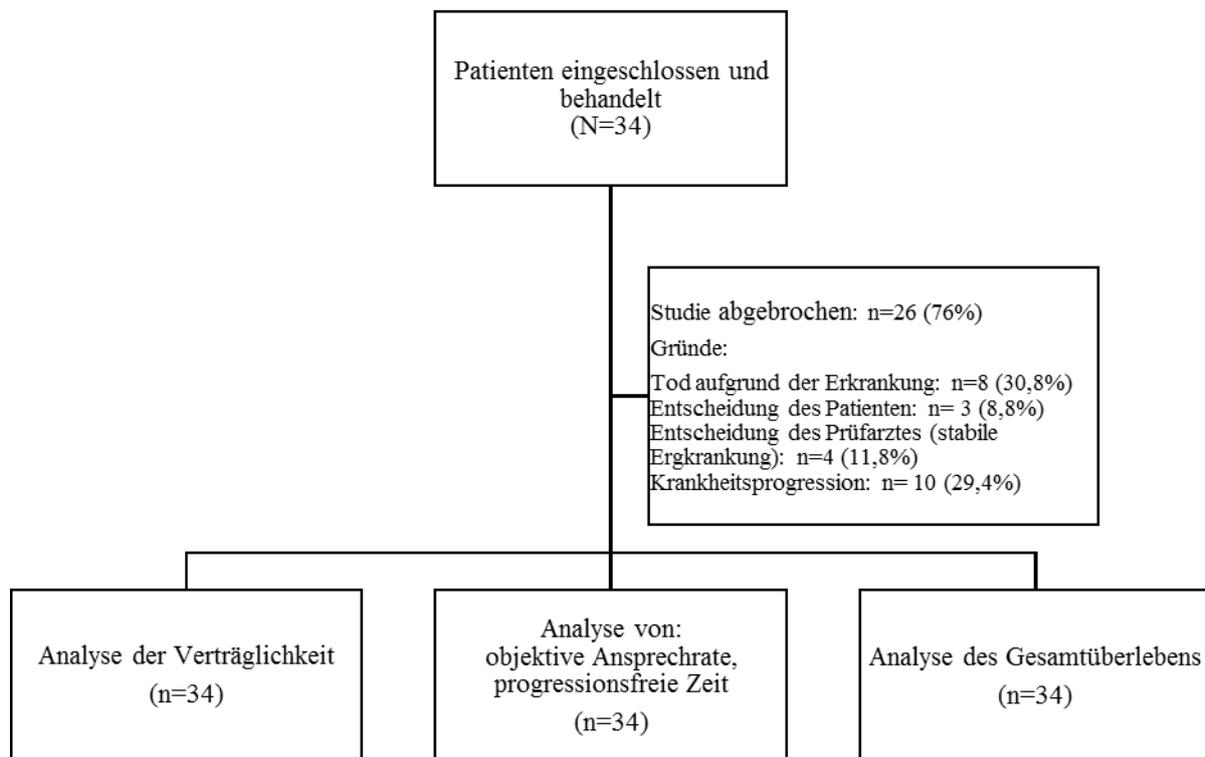


Abbildung 77: Patientenfluss der Studie Bamias 2007

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, nicht randomisierte, nicht-verblindete, einarmige Studie. Studienziel war die Erhebung des Sicherheitsprofils einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Einschlusskriterien: Histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes UC. Patienten nicht geeignet für Cisplatinbasierte Chemotherapie (WHO PS von 2 und/oder Kreatinin-clearance von <1 ml/s). Vorangegangene Chemotherapie für metastasierte Erkrankung (2 Patienten) oder adjuvante/neoadjuvante Behandlung (3 Patienten) waren erlaubt. Patienten mit WHO PS von 3 oder 4 wurden nicht in die Studie eingeschlossen.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8, jede dritte Woche. Carboplatin, i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle 3 Wochen, dosiert nach AUC=5 (aufgrund von Toxizität in einer zweiten Kohorte nach AUC=4,5). Nach Auftreten von febriler Neutropenie oder Grad 4 Thrombozytopenie (mit Erholung innerhalb von drei Wochen) wurde die Dosierung für beide Wirkstoffe auf 75% reduziert.
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Ziel der Machbarkeitsstudie war die Bestimmung der sicheren Dosierung von Carboplatin/Gemcitabin in Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie geeignet waren. Alle Patienten mit zumindest einer Dosierung wurden in die Auswertung der Sicherheit eingeschlossen. Post-hoc wurden alle Patienten mit zumindest zwei Therapiezyklen für die Auswertung des Ansprechens auf die Behandlung eingeschlossen.
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäre Kriterien: Auswertung der Verträglichkeit der Behandlung Sekundäre Kriterien: OS
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Nicht anwendbar
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Nicht anwendbar
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Nicht anwendbar
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung von Juni 1997 bis Juli 1998
a: nach TREND 2004.		

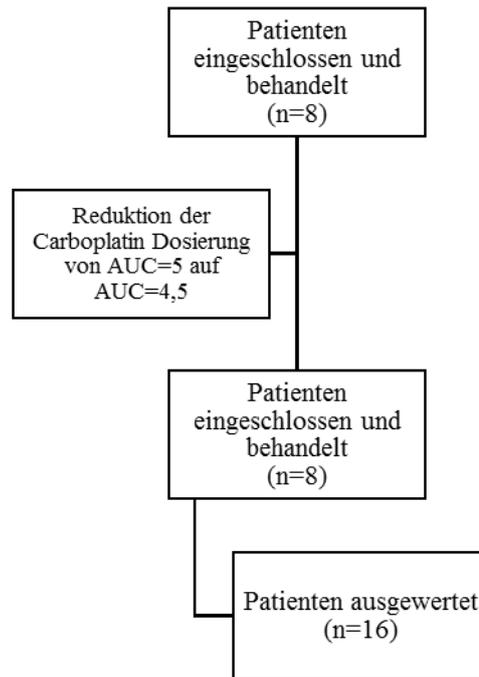


Abbildung 78: Patientenfluss der Studie Bellmunt 2001

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carles 2000

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, nicht randomisierte, nicht-verblindete, einarmige Phase II-Studie. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem UC, die nicht für cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (T4bN0M0 oder Tx N1–3 M0–1) Karnofsky PS $\geq 50\%$, normale kardiovaskuläre Funktion und Leberfunktion, Kreatinin-Clearance zwischen 20 and 55 ml/min. Vorangegangene Chemotherapien für metastasierte Erkrankung waren nicht erlaubt. Die Studie wurde in drei Zentren des Hospital del Mar (Barcelona, Spanien) durchgeführt.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	Gemcitabin 1.000 mg/m ² i.v. an den Tagen 1 und 8. Carboplatin i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle 3 Wochen, dosiert nach AUC=5. Die Behandlung wurde nach 6 Zyklen oder nach Progression abgebrochen.
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Primäre Kriterien: Ansprechrate und Rate der unerwünschten Ereignisse</p> <p>Klinische Ansprechraten wurden nach WHO Kriterien erhoben. Der Schweregrad von Nebenwirkungen basierte auf den aktuellen CTCAE Kriterien.</p> <p>Sekundäres Kriterium: Gesamtüberleben</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	Nicht anwendbar
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Nicht anwendbar
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für 	Nicht anwendbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung in den Jahren 1997 und 1998
a: nach TREND 2004.		

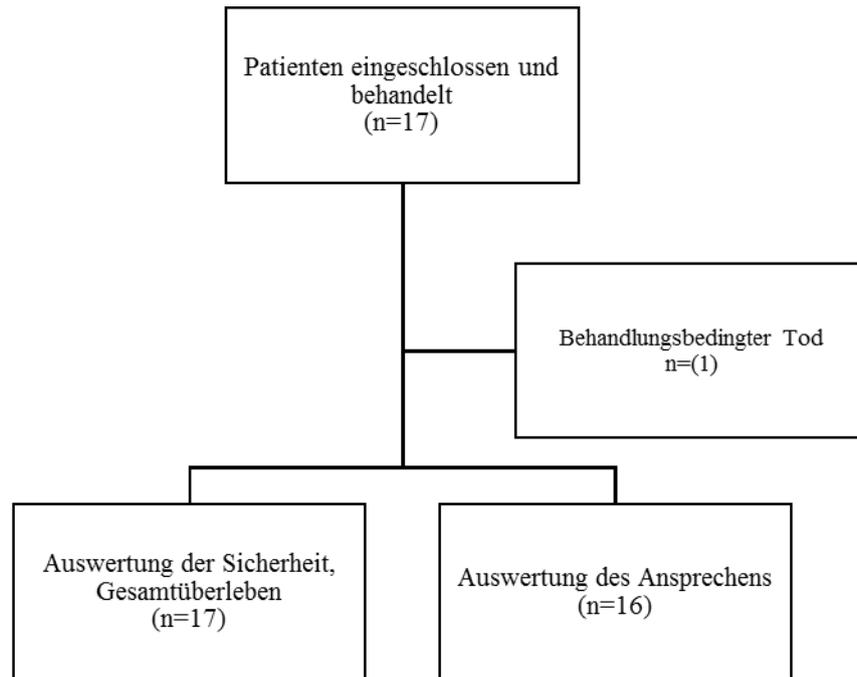


Abbildung 79: Patientenfluss der Studie Carles 2000

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie De Santis 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	Durchführung einer randomisierten, zweiarmigen Phase II/III Studie, um die Wirksamkeit von zwei Carboplatin-haltigen Interventionen in Patienten mit Harnblasenkarzinom zu untersuchen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie ungeeignet sind.
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<u>Einschluss- und Ausschlusskriterien</u> Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom des Harntraktes, nicht entfernten Lymphknoten (N+), Fernmetastasen (M1, Stadium IV) oder nicht operablem Primärtumor (T3-4) mit messbarer Erkrankung nach RECIST. Alle Patienten mussten für eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet sein (WHO PS von 2 und/oder GFR >30 ml/min und <60 ml/min). Vorangegangene systemische Chemotherapien oder biologische Therapien waren nicht erlaubt. <u>Rekrutierung</u> Insgesamt wurden 238 Patienten in 29 Zentren (11 Ländern) zwischen März 2001 und März 2008 rekrutiert. Länder (Anzahl der Zentren): Österreich (2) Belgien (4) Dänemark (1) Deutschland (1) Ungarn (1) Israel (1) Italien (2) Niederlande (7) Polen (1) Spanien (5) Vereinigtes Königreich (4)
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? 	Patienten erhielten eine der zwei zufällig zugewiesenen Therapien: M-CAVI: Methotrexat 30 mg/m ² i.v. an den Tagen 1, 15, und 22. Carboplatin in Milligramm (4,5x[GFR+25]) i.v. über eine Stunde an Tag 1, jede vierte Woche). Vinblastin 3 mg/m ² i.v. an den Tagen 1, 15,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>und 22.</p> <p>GC: Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8, gefolgt von Carboplatin in Milligramm (4,5x[GFR+25]) i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle drei Wochen.</p> <p>Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch auf Grund von Toxizität.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Studienziel war der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit in beiden Studienarmen.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Das primäre Zielkriterium war das OS. Verträglichkeit und Lebensqualität waren sekundäre Zielgrößen.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Das mediane Überleben im M-CAVI Arm wurde mit 9 Monaten erwartet. Um eine 50%ige Verbesserung im medianen Überleben im GC Arm zu detektieren (13,5 Monate) waren 192 Todesfälle zu erreichen (Zweiseitiger Log-rank-Test mit $\alpha=0,05$ und $1-\beta=0,2$). Unter der Annahme, dass 85% der Patienten bis zum Tod nachverfolgt werden, war der Einschluss von 225 Patienten geplant.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten wurden im EORTC Headquarter zentral randomisiert. Es waren keine formalen Interim-Analysen geplant.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: WHO-PS, Nierenfunktion, Zentrum</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? 	<p>Über eine Verblindung wurde nicht berichtet. Es ist davon auszugehen, dass die Behandlung nicht verblindet war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	<p>Die Endpunkt OS und ORR wurden nach dem ITT Prinzip ausgewertet.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren für die Auswertung des OS waren WHO PS, Nierenfunktion, Zentrum.</p> <p>Post-hoc wurde der Einfluss von Bajorin-Risikogruppen auf das OS untersucht.</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen 	<p>Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen März 2001 und März 2008

a: nach TREND 2004.

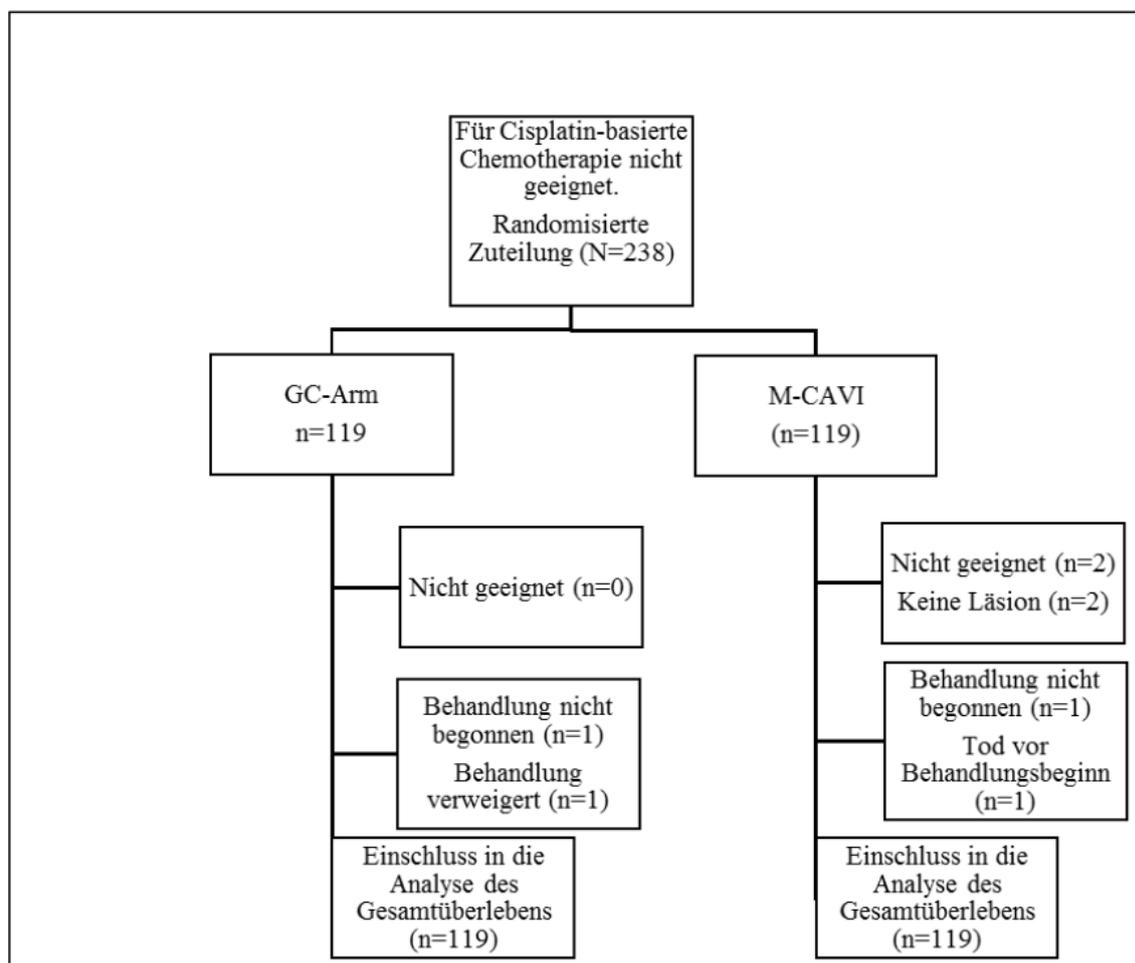


Abbildung 80: Patientenfluss der Studie De Santis 2012

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dogliotti 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektiv geplante, randomisiert kontrollierte, multizentrische Phase II-Studie. Studienziel war, eine mindestens 25% Reduktion der Toxizität mit der Intervention Carboplatin plus Gemcitabin im Vergleich zur Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin in der Zielpopulation nachzuweisen.
-	Methoden	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Eingeschlossen wurden chemo-naive Patienten ≥ 18 Jahre mit messbarer oder evaluierbarer Erkrankung. Patienten hatten eine histologische Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Übergangszellkarzinoms des Urothels, ECOG-PS 0-2, eine Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen, adäquate Nierenfunktion (≥ 60 ml/min Kreatinin-Clearance). Vorangegangene Radiotherapie war erlaubt, solange die messbare Erkrankung nicht auf die zuvor bestrahlte Fläche begrenzt war, und die Behandlung zumindest 12 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen war.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	Studienarm: Carbo/Gem Gemcitabin 1.250 mg/m ² i.v. (30-60 Minuten) an Tag 1 und 8 plus Carboplatin AUC5 i.v. (30-60 Minuten) an Tag 2 alle 3 Wochen. Die Behandlung war für maximal 6 Zyklen geplant.
5	Zielsetzungen	Nachweis einer mindestens 25% Reduktion der Toxizität mit der Intervention Carboplatin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Spezifische Studienziele und Hypothesen	plus Gemcitabin im Vergleich zur Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin in der Zielpopulation.
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäres Kriterium: Vergleich der Verträglichkeit in den zwei Studienarmen. Sekundäre Kriterien: OS, ORR und TTP
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Eine Stichprobengröße von 69 Patienten pro Behandlungsarm wurde errechnet, um mit 80% Power (Signifikanzniveau von 5%) eine Reduktion der Toxizität im Carbo/Gem Arm um 25% nachweisen zu können. Aufgrund der langsamen Rekrutierung wurde der Studieneinschluss nach 55 evaluierbaren Patienten pro Arm gestoppt; dies gewährleistete eine 75% Power, um die Nullhypothese auszuschließen.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Keine Angaben zur Randomisierungsmethode
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Keine Verblindung
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel- 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Analyse)	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	<p>Das OS wurde berechnet als Zeit von der ersten Studienmedikation bis zum Tod (unabhängig von der Ursache) oder bis zur letzten Klinikvisite.</p> <p>Die Schätzer für die TTP und für das OS wurden mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet.</p> <p>Die Tumoransprechrates waren folgendermaßen definiert: Response = Responder/(Responder + Non-Responder).</p> <p>Die Inzidenzraten der unerwünschten Ereignisse wurden mittels Pearson Chi-square Tests verglichen.</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen August 2000 bis Dezember 2002
a: nach TREND 2004.		

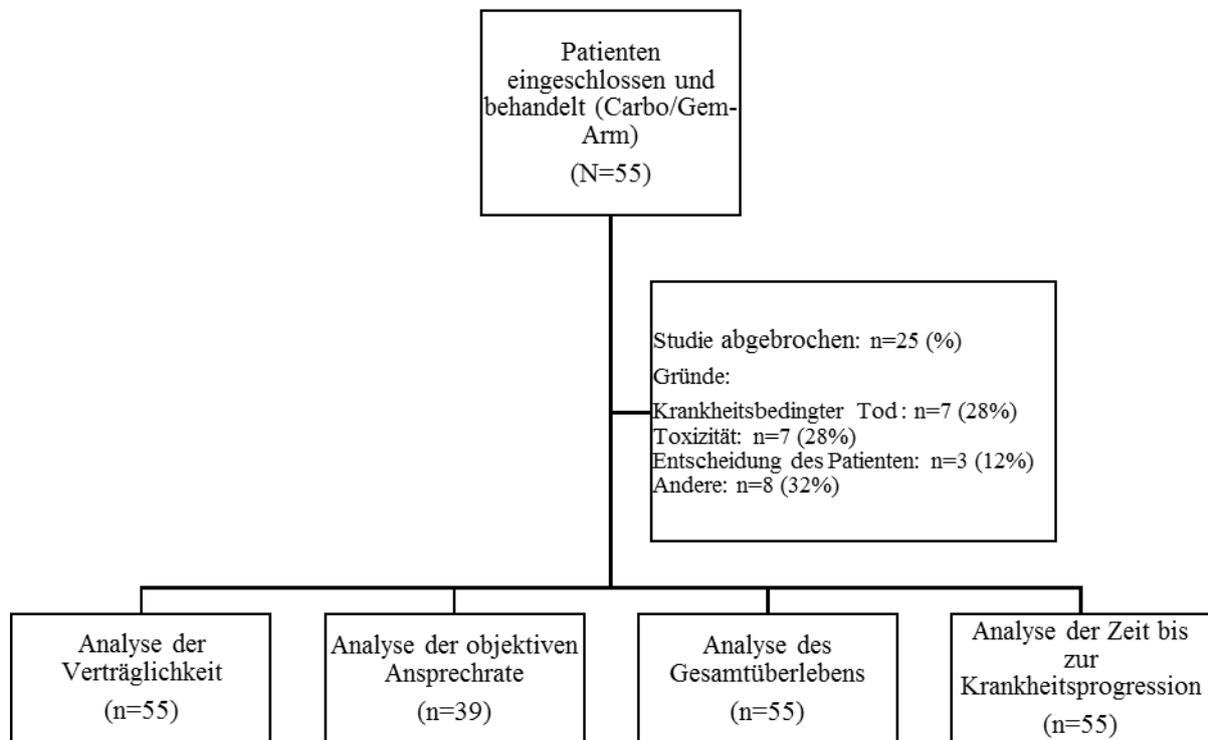


Abbildung 81: Patientenfluss der Studie Dogliotti 2007

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Helke 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, einarmige Studie. Studienziel war die Evaluierung von Effektivität und Sicherheit einer Gemcitabin/Carboplatin Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten UC unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit eingeschränkter renaler Leistungsfähigkeit
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit metastasiertem UC und eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min). Alle Patienten wiesen in der Computertomographie messbare Läsionen auf.</p> <p>Patienten, mit ECOG-PS ≥ 3 wurden von der Auswertung ausgeschlossen.</p> <p>Die Studie wurde in der Urologischen Klinik des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus, Deutschland, durchgeführt.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² wurde in einer 30-minütigen Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage Zyklus appliziert.</p> <p>Die Carboplatininfusion (über 1 h) erfolgte am 1. Zyklustag mit einer Ziel-AUC von 4,5 nach erfolgter Gemcitabingabe.</p> <p>Bei nachgewiesener Tumorremission erfolgte die Fortführung der Polychemotherapie um 2 weitere Zyklen, das Zyklusmaximum war 6.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Die prospektive Untersuchung sollte die Effizienz und Toxizität der Kombination Gemcitabin/Carboplatin in der Therapie des metastasierten UCs unter besonderer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Berücksichtigung von Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion ermitteln.
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Das OS bezog sich auf den Zeitraum vom Nachweis der Metastasierung bis zum Tod. Die TTP war definiert als Zeit vom Metastasierungsnachweis bis zur gesicherten Progression der Erkrankung. Bei allen nicht in der Klinik verstorbenen Patienten erfolgte die Todeszeitpunktermittlung über die Dokumentation des Tumorsterberegisters des Landes Brandenburg.</p> <p>Die Kriterien zur Beendigung der Therapie bildeten Tumorprogression, schwere Toxizität, Patientenwunsch und Erreichen der Therapieobergrenze von 6 Zyklen. Alle Chemotherapien wurden im stationären Modus durchgeführt, der Endzeitpunkt der Nacherfassung war August 2004.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	Nicht anwendbar
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Nicht anwendbar
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt) 	<p>Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Unter Anwendung der Kaplan–Meier–Methode und unter Einsatz des Statistikprogramms SPSS 11.0 wurden die mittlere und mediane Gesamtüberlebenszeit sowie die TTP berechnet.
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung im Zeitraum von 2/1999 bis 6/2004
a: nach TREND 2004.		

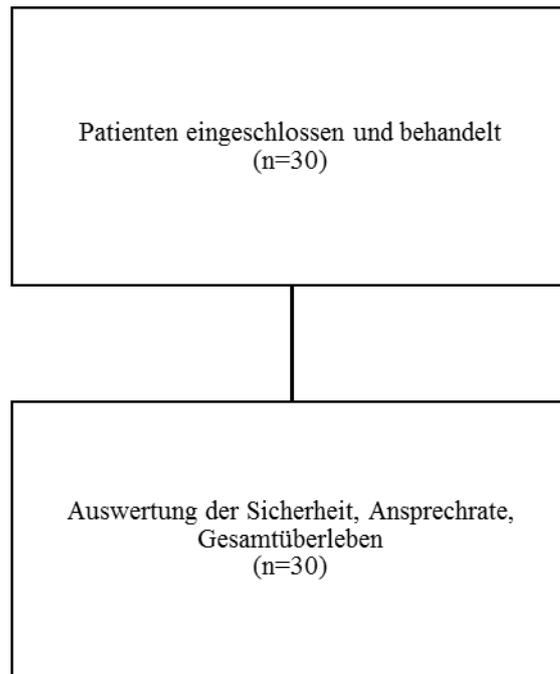


Abbildung 82: Patientenfluss der Studie Helke 2006

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Linardou 2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige multizentrische Phase II-Studie. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in älteren Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstausswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien waren: Histologisch oder zytologisch gesichertes, inoperables oder metastasiertes Blasenkarzinom, ECOG-PS von 3, GFR <50 ml/min oder Alter über 75 Jahren.</p> <p>Vorangegangene Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung war nicht erlaubt. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie war erlaubt, falls ein therapiefreies Intervall von mindestens 12 Monaten vor Studieneinschluss bestand.</p> <p>Ausschlusskriterien waren: andere maligne Tumoren oder eine Historie von anderen Neoplasien (außer Nicht-Melanom-Hautkrebs oder radikal entferntes in situ Karzinom des Gebärmutterhalses); Metastasen im Zentralnervensystem, GFR <30 ml/min; unzureichende hämatopoetische Funktion.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? 	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. als 30-minütige Infusion an Tag 1 und 8.</p> <p>Carboplatin an Tag 1, dosiert nach AUC=4 (Calvert Formel), Zyklusdauer: 3 Wochen.</p> <p>Die Behandlung war für 6 Zyklen geplant, konnte jedoch nach Ansprechen verlängert werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin als Erstlinientherapie in älteren Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet waren.
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäres Kriterium: ORR nach RECIST-Kriterien. Sekundäre Kriterien: OS, TTP und Verträglichkeit.
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Die Stichprobengröße basierte auf der erwarteten Breite des 95%-Konfidenzintervalls ($\pm 13\%$) der geschätzten Ansprechrate (40%). Das geschätzte 95%-Konfidenzintervall für eine Stichprobe von 58 Patienten lag bei 27-53%.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Keine Verblindung
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Vergleich von Studiengruppen: nicht anwendbar. Die TTP war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten dokumentierten Progression. Studienabbrecher oder verstorbene Patienten wurden als Non-Responder gewertet. Das OS war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder zum letzten Kontakt. Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Auswertung von TTP und den Überlebenskurven eingesetzt (SPSS Version 11.1).
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen August 2000 and Mai 2002
a: nach TREND 2004.		

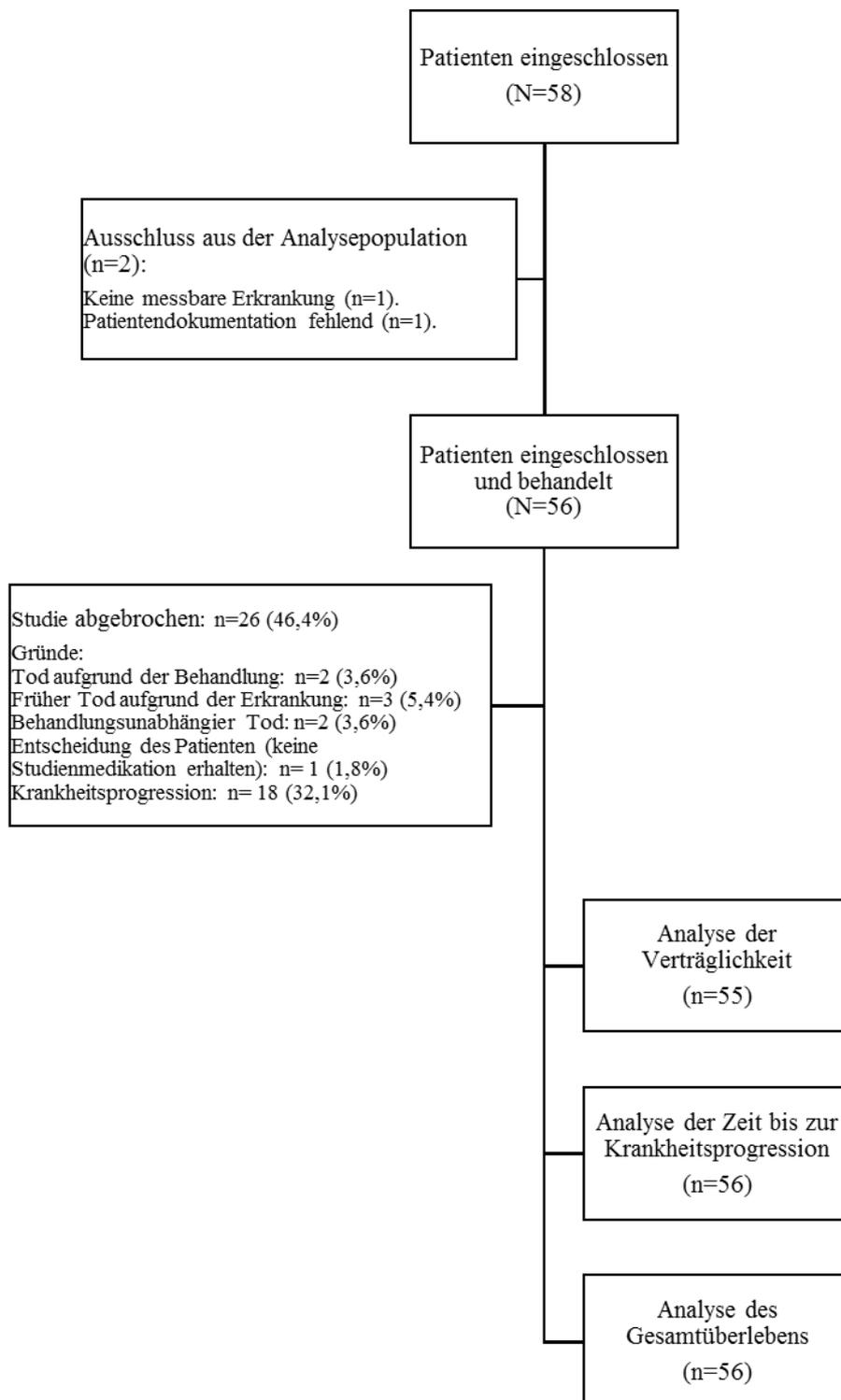


Abbildung 83: Patientenfluss der Studie Linardou 2004

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nogué-Aliguer 2003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektive, einarmige Phase II-Studie. Studienziel war die Erhebung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem Urothelkarzinom
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien: Histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes TCC des Urothels. Messbare Erkrankung und Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen. Karnofsky PS von >60, und Kreatininclearance von >30 ml/min. Vorangegangene adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn mindestens 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen. Patienten wurden in 14 Zentren in Spanien rekrutiert.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8.</p> <p>Carboplatin i.v. über eine Stunde an Tag 1, alle 3 Wochen, dosiert nach AUC=5.</p> <p>Bei Therapieansprechen nach bis zu 6 Zyklen wurde die Behandlung bis zu einem Maximum von 8 Zyklen fortgesetzt.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> Klar definierte primäre und sekundäre 	Primäre Kriterien waren Gesamtansprechrates und Rate der unerwünschten Ereignisse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Wirksamkeitsmessgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Sekundäre Ziele waren OS und PFS.</p> <p>Progression wurde durch einen unabhängigen Radiologen erhoben. Das OS wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse erhoben.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden unter Verwendung der Kriterien der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ausgewertet.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	Keine Angaben
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Nicht anwendbar
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p>Kleinste Analyseeinheit:</p> <p>Studienteilnehmer/Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für 	<p>Das OS war definiert als Zeit von der ersten Dosis der Intervention bis zum Tod.</p> <p>Das PFS war definiert als Zeit von der ersten Dosis der Intervention bis zur Krankheitsprogression oder Tod aufgrund der Erkrankung.</p> <p>Das OS und das PFS wurden mittels Kaplan-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <ul style="list-style-type: none"> • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Meier-Analyse ausgewertet.
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung im Zeitraum von Februar 1999 bis Oktober 1999.
a: nach TREND 2004.		

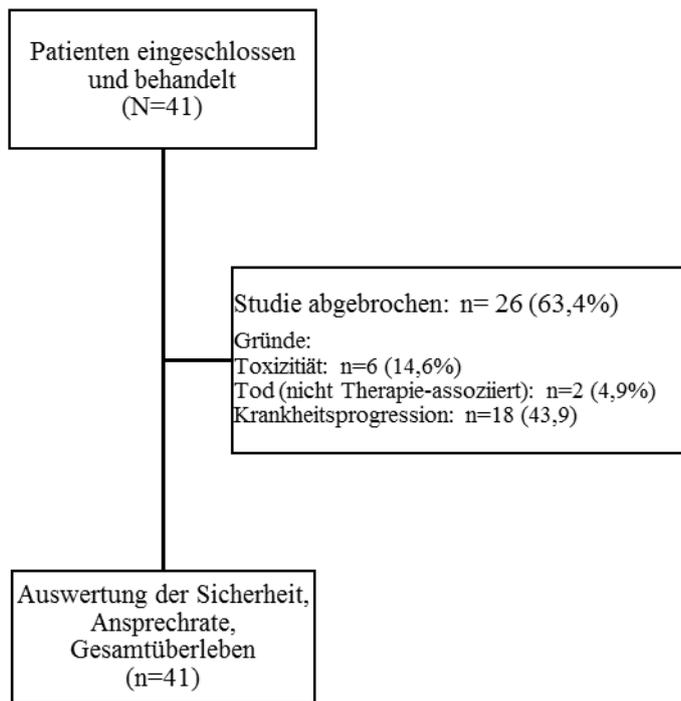


Abbildung 84: Patientenfluss der Studie Nogué-Aliguer 2003

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shannon 2001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie, die in einem Zentrum in Australien durchgeführt wurde. Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels.
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstausswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem, fortgeschrittenem/metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels, mit messbarer Erkrankung; ECOG-PS ≤ 3 und adäquate Knochenmarkreserve.</p> <p>Vorangegangene Chemotherapie im adjuvanten Setting oder für metastasierte Erkrankung war erlaubt, wenn mindestens 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen. Vorangegangene Radiotherapie war erlaubt, wenn mindestens 6 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen.</p> <p>Ausschlusskriterien waren: bekannte Metastasen im Zentralnervensystem, Schwangerschaft, andere maligne Erkrankungen innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre (ausgenommen: in situ Karzinom des Gebärmutterhalses oder behandeltes Basalzellkarzinom der Haut)</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung 	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. an Tag 1 und 8. Carboplatin i.v. über eine Stunde an Tag 1, dosiert nach AUC=5 (Calvert Formel), Zyklusdauer: 3 Wochen.</p> <p>Die Behandlung war für mindestens 6 Zyklen geplant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>der Intervention bei jeder Einheit dauern?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Zielkriterien: ORR, TTP, OS, und Verträglichkeit.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Keine Angaben</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Nicht anwendbar</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Keine Verblindung</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel- 	<p>Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Analyse)	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	<p>Vergleich von Studiengruppen: nicht anwendbar.</p> <p>TTP war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression oder Tod. Therapieansprechen wurde nach WHO Kriterien ausgewertet. Das OS wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod.</p> <p>Für die Erhebung der Verträglichkeit wurden die WHO-Kriterien eingesetzt.</p>
-	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen Juni 1998 und Oktober 1999
a: nach TREND 2004.		

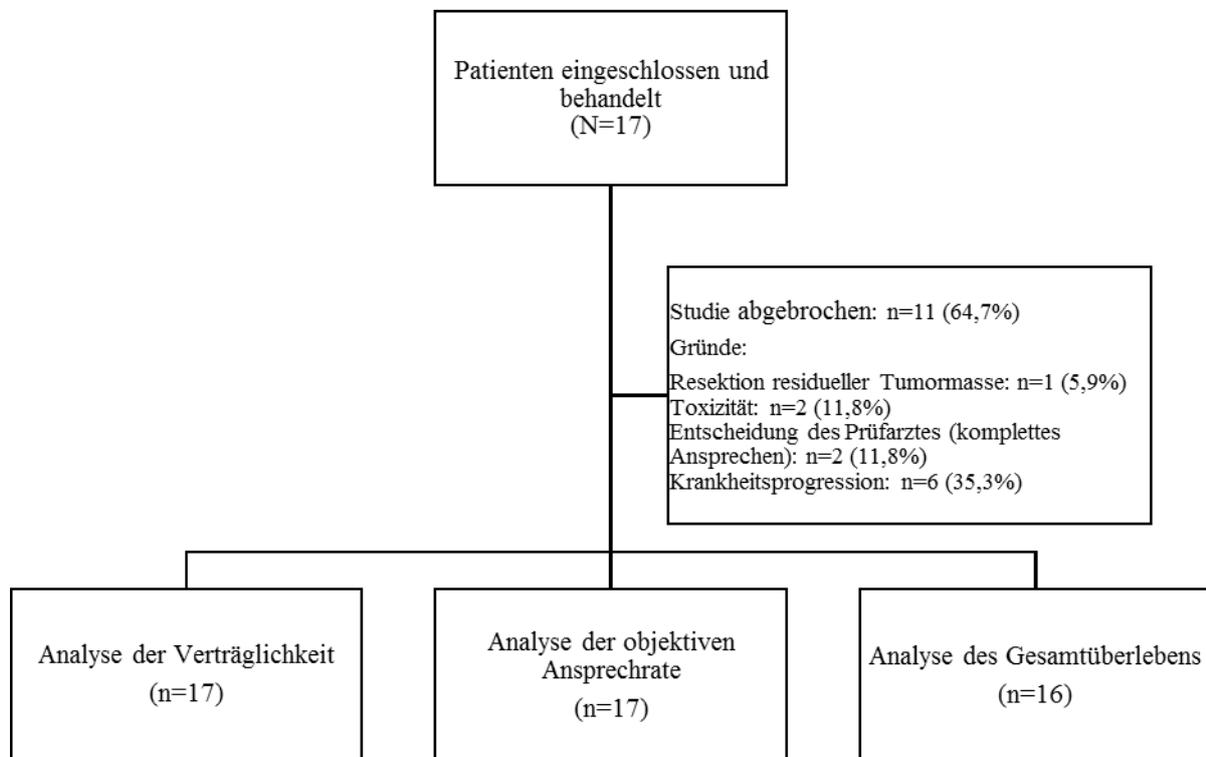


Abbildung 85: Patientenfluss der Studie Shannon 2001

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Xu 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	Hintergrund / Rationale	Die Studie war eine prospektiv geplante, einarmige Phase II-Studie Studienziel war die Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem Übergangszellkarzinom des Urothels.
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien: Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes/metastasiertes Übergangszellkarzinom des Urothels, mit messbarer Erkrankung nach RECIST.</p> <p>Vorangegangene Chemotherapie im adjuvanten Setting oder für metastasierte Erkrankung war erlaubt, wenn mindestens 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen. Vorangegangene Radiotherapie war erlaubt, wenn mindestens 6 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen.</p> <p>Weitere Einschlusskriterien waren: ECOG-PS ≤ 2, eine Lebenserwartung von >3 Monaten, Alter zwischen 18 und 75 Jahren, adäquate Knochenmarksfunktion und Leberfunktion, normale Herzfunktion, Abwesenheit anderer primärer Tumore.</p>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Gemcitabin 1.200 mg/m² i.v. über 30 Minuten an Tag 1 und 8.</p> <p>Carboplatin an Tag 1, dosiert nach AUC=5 (Calvert Formel), Zyklusdauer: 3 Wochen.</p> <p>Die Behandlung war für maximal 6 Zyklen geplant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Carboplatin in Patienten mit fortgeschrittenem Übergangszellkarzinom des Urothels.
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	Primäres Kriterium: ORR nach RECIST-Kriterien und Verträglichkeit. Sekundäre Kriterien: OS und PFS.
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Die Alternativhypothese war, dass mehr als 16 Responder unter 39 Patienten beobachtet werden (Power von 80% und Signifikanzniveau von 5%). Die Stichprobengröße basierte auf der erwarteten Breite des 95%-Konfidenzintervalls der geschätzten Ansprechrate (35%). Das geschätzte 95%-Konfidenzintervall für eine Stichprobe von 34 Patienten lag bei 20-50%.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	Nicht anwendbar
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Keine Verblindung
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die 	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Eingesetzte statistische Software oder Programme 	Vergleich von Studiengruppen: nicht anwendbar. Das PFS und das OS wurden mittels Kaplan-Meier Analyse unter Einsatz des Log-Rank-Tests ausgewertet (SPSS Version 11.1). Das OS, PFS, und die ORR wurden nach dem ITT Prinzip ausgewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels NCI-CTC Kriterien (Version 2.0) erhoben.
-	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung Zeitpunkte, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Rekrutierung zwischen Januar 2003 und Juni 2006
a: nach TREND 2004.		

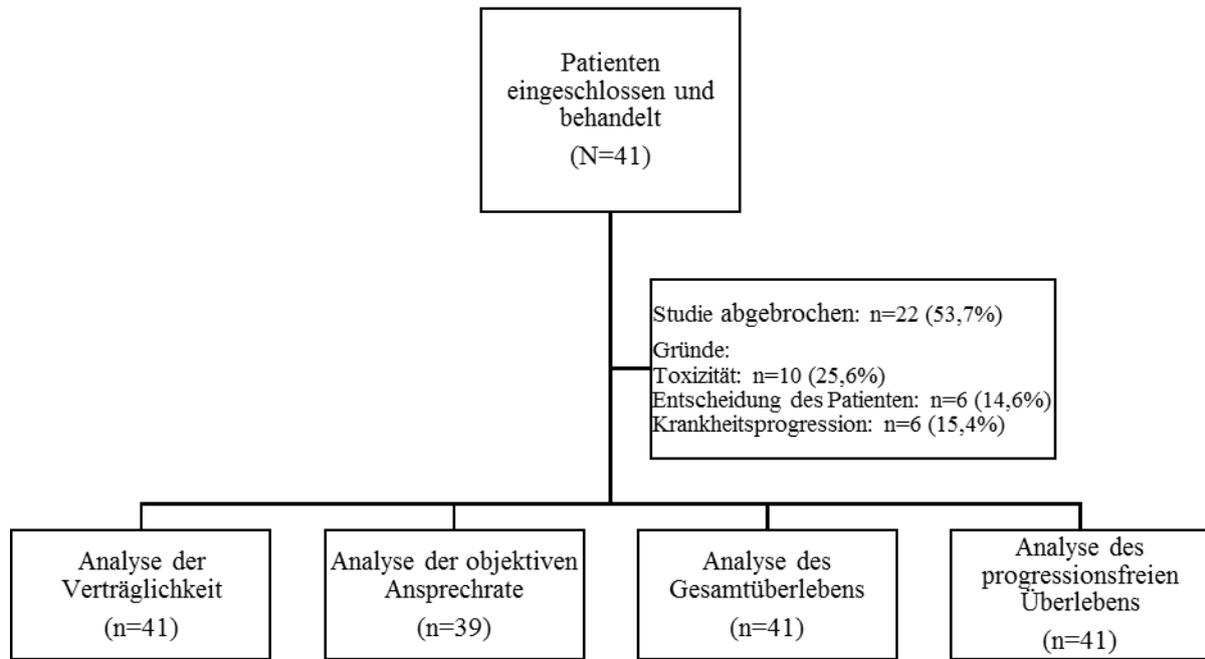


Abbildung 86: Patientenfluss der Studie Xu 2007

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 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMvigor210

Studie: IMvigor210

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Version 8 des Studienprotokolls (datiert 31.10.2016) [40], und statistischer Analyseplan, Version 1 (datiert 05.06.2015) [76]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie (A).

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie und zum Vergleich wurden historische Kontrollgruppen herangezogen (A).

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.**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 nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Bildgebungsbasierte Befunde wurden jedoch auch durch ein IRF bewertet.

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:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Bildgebungsbasierte Befunde wurden jedoch auch durch ein IRF bewertet.

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:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Bildgebungsbasierte Befunde wurden jedoch auch durch ein IRF bewertet.

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Trotzdem ist zumindest die Erhebung der schweren UE und SUE als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

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:

Studie: Baitar 2011**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Baitar 2011 [9]	A

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

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

- ja** **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten waren für die Auswertung verfügbar (A).

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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten, die zumindest zwei Zyklen der Chemotherapie erhielten, waren für die Auswertung verfügbar, aus diesem Grund wurden nur 18 der 23 eingeschlossenen Patienten ausgewertet (A).

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

22 der 23 eingeschlossenen Patienten (95,7%) standen für die Auswertung von hämatopoetischen Nebenwirkungen zur Verfügung, alle eingeschlossenen Patienten konnten in Bezug auf nicht-hämatopoetische Nebenwirkungen ausgewertet werden (A).

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:

Studie: Bamias 2006**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Bamias 2006 [10]	A

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

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

- ja** **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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:

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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:

Studie: Bamias 2007**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Bamias 2007 [3]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

12. 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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

12. 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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

12. 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:

Studie: Bellmunt 2001**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Bellmunt 2001 [4]	A

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Studie (A)

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja** **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Allen Patienten, die zumindest eine Dosis der Chemotherapie erhielten, waren für die Auswertung des Endpunkts verfügbar (A).

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Allen Patienten, die zumindest eine Dosis der Chemotherapie erhielten, waren für die Auswertung der Nebenwirkungen verfügbar (A).

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:

Studie: Carles 2000**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Carles 2000 [5]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

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:

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

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 nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Chemotherapie erhielten, waren für die Auswertung verfügbar. Ein Patient wurde aufgrund eines behandlungsbedingten Todesfalls aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Analysepopulation entsprach 94,1% der ITT-Population (A).

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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

16 von 17 eingeschlossene Patienten (94,1%) standen für die Auswertung zur Verfügung (A).

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle eingeschlossenen Patienten waren für die Auswertung der Nebenwirkungen verfügbar (A).

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:

Studie: De Santis 2012**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: De Santis 2012 [6]	A
Publikation: De Santis 2009 [58]	B

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:

Es handelt sich um eine randomisiert kontrollierte Studie (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Patienten wurden durch das EORTC Headquarter zentral randomisiert mit Stratifizierung für Performance Status, GFR und Institution (A, B).

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral im EORTC Headquarter (A, B).

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 existieren keine Angaben zur Verblindung, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studie nicht verblindet war (A, B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Angaben zur Verblindung, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studie nicht verblindet war (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung (A, B).

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

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (A, B).

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Angaben zur Verblindung, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Studie nicht verblindet war (A, B). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

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:

Obwohl die randomisierte Studie wahrscheinlich nicht verblindet war, wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, und es finden sich keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (A, B).

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet (A, B).

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:

Obwohl die randomisierte Studie wahrscheinlich nicht verblindet war, wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, und es finden sich keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (A, B).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet (A, B).

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:

Obwohl die randomisierte Studie nicht verblindet war, wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, und es finden sich keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (A, B).

Studie: Dogliotti 2007**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Dogliotti 2007 [11]	A

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Phase II-Studie (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

In der Publikation werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

In der Publikation werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 nicht kontrollierte Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht gegenüber der Behandlung verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

16. 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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrage**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Tumoransprechrate war folgendermaßen definiert: Response = Responder/(Responder + Non-Responder). Das ITT Prinzip wurde nicht umgesetzt (A).

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

16. 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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

13. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

16. 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:

Studie: Helke 2006**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Helke 2006 [12]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie (A)

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie (A)

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

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 nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle eingeschlossenen Patienten waren für die Auswertung der Nebenwirkungen verfügbar (A)

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:

Studie: Linardou 2004**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Linardou 2004 [7]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfer und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****17. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

20. 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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**17. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

20. 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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**17. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Zwei Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen: für einen Patienten fehlten Unterlagen, ein Patient hatte keine messbare Erkrankung zu Studienbeginn (A).

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

20. 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:

Studie: Nogué-Aliguer 2003**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Nogué-Aliguer 2003 [13]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A)

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

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 nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Chemotherapie erhielten, waren für die Auswertung verfügbar (A).

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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher

gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

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:

Studie: Shannon 2001**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Shannon 2001 [14]	A

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:

Es handelt sich um eine einarmige Pilotstudie (A).

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:

Es handelt sich um eine einarmige Pilotstudie (A).

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-kontrollierte Studie und die Prüferärzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****21. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

16 der 17 eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung des Endpunkts eine

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

24. 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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**21. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung des Endpunkts ein

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

24. 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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**21. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung des Endpunkts ein

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

24. 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:

Studie: Xu 2007**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Xu 2007 [15]	A

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

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:

 Es handelt sich um eine einarmige Phase II-Studie (A).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Baselinecharakteristika von IMvigor210 und den historischen Studien sind vergleichbar, ebenso ist die Häufigkeit von prognostischen Faktoren für das Überleben, wie PS und viszerale Metastasen, zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Aufgrund der Tatsache, dass keine randomisierten Gruppen für den Vergleich herangezogen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unbekannte Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen unterschiedlich verteilt sind.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie und die Prüfarzte und Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

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

ja nein

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

Sonstige Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****25. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A). Wegen des eindeutigen Kriteriums „Tod“ als Basis zur Erhebung des Endpunkts OS ist der Endpunkt trotzdem als nicht hoch verzerrt zu beurteilen.

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

28. 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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**25. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

39 der 41 eingeschlossenen Patienten (95,1%) gingen in die Auswertung des Endpunkts ein.

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

28. 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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**25. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie, die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren daher gegenüber der Behandlung nicht verblindet (A).

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

28. 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:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht 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:
