Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression \geq 1\% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.09.2019
Inhaltsverzeichnis.

Seite

Tabellenverzeichnis.................................................................................................................. 4
Abbildungsverzeichnis............................................................................................................. 9
Abkürzungsverzeichnis.......................................................................................................... 13

4 Modul 4 – allgemeine Informationen................................................................. 19
  4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ....................................................... 20
  4.2 Methodik ..................................................................................................................... 43
    4.2.1 Fragestellung ......................................................................................................... 43
    4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .............. 45
    4.2.3 Informationsbeschaffung.................................................................................... 50
      4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ........................................... 50
      4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ............................................................ 50
      4.2.3.3 Suche in Studienregistern ........................................................................ 52
      4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ...................................................................... 53
    4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ............................................... 54
    4.2.5 Informationssynthese und -analyse .................................................................. 57
      4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .. 57
      4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ................................ 58
      4.2.5.3 Meta-Analysen ........................................................................................... 70
      4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .................................................................................. 71
      4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .............................. 72
      4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ................................................................................... 78
  4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ...... 80
    4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ................................................................. 80
      4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ................................................................. 80
        4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ....................................... 80
        4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .............................. 84
        4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .......................................... 86
        4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ................................................................. 87
      4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ................................................................. 88
        4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ............................................. 88
        4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienenbene ........................................... 112
      4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .............................. 114
        4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ........................................................................ 115
          4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .................................................................. 116
          4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .................................................................. 122
          4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ............................ 166
          4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT ............................................................. 184
        4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ............................................................. 197
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ................................................................................................... 207

4.3.2 Weitere Unterlagen .............................................................................................................................................................................................. 216

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ........................................................................................................ 216

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ............................................................................................. 216

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ........................................... 216

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ................................ 218

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .............................................. 221

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ................... 222

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ................................... 223

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ...................................................... 223

4.3.2.1.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche aus RCT ................................................................. 224

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ......................... 226

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ........................................................................................................................................... 226

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ................................................................................ 226

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ............. 227

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ................... 228

4.3.2.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ................................................................. 229

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .......... 229

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen .......................................................................................................................................................................................... 229

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ........ 229

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ............................................. 230

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .................................................. 230

4.3.2.3.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ....... 230

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .................................. 230

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ....................... 231

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .......... 232

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ........................................................................................................................................... 232

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ........................................................................................................................................... 235

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ........................................................................................................................................... 245

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .............. 245

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ............................................. 245

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ........................................................................................................................................... 245

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ............................................ 246

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ................................................................ 246

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ................................................................................................................................................................. 247

4.7 Referenzliste .............................................................................................................................................................................................................. 248

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ........................................ 260

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern .............................................. 270

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ....................... 278
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ................................................................. 281
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ............................................. 421
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .......... 466
Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse ...................................................................................... 497
Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel............ 22
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT für indirekte Vergleiche................................. 24
Tabelle 4-3: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 27
Tabelle 4-4: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ................................................................. 28
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 29
Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population................................................................. 37
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel............ 47
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT für indirekte Vergleiche................................. 49
Tabelle 4-9: Übersicht über die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 74
Tabelle 4-10: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten pro Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 76
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ........................................................................................................ 81
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel............ 83
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ........................................................................................................ 86
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.................................. 87
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130) ........................................................................................................ 89
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130) ........................................................................................................ 91
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 92
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 94
Tabelle 4-19: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 99
Tabelle 4-20: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ......................................................... 100
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ............................................................................................................................. 112
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .............................................................................................................. 114
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben ........................................................................ 116
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .......................................................................................... 117
Tabelle 4-25: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population ........................................................... 119
Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben ............................................. 122
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .............................................................. 123
Tabelle 4-28: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet ...... 124
Tabelle 4-29: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet .......... 126
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen ............................................................... 129
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..................................................................................... 130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet ....................................... 131
Tabelle 4-33: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet ........................... 135
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 ............ 138
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .................................................... 139
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 141
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population .................................................................................................................. 143
Tabelle 4-38: Werte der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Impassion130), PD-L1 IC+ Population .................................................................................................. 144
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 ...... 152
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .................................................... 153
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen/Items des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Verträglichkeit

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+
Tabelle 4-58: Übersicht der Interaktionstests für die Wirksamkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 198

Tabelle 4-59: Übersicht der Interaktionstests für die Verträglichkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ....................................................... 199

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ................................................................. 201

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Nebenwirkungen der systemischen Therapie anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ....................................................... 202

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome im Brustbereich anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ....................................................... 203

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ....................................................... 204

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ....................................................... 205

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ....................................................... 206

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ....................................................... 208

Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche .............................................................................................................................. 217

Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche .............................................................................................................................. 218

Tabelle 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche .............................................................................................................................. 221

Tabelle 4-70: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche .............................................................................................................................. 222

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .............................................................................................................................. 223

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .............................................................................................................................. 224

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .............................................................................................................................. 224

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .............................................................................................................................. 225

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .............................................................................................................................. 225

Tabelle 4-76: Verzerrungsspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .............................................................................................................................. 227
Atezolizumab (Tecentriq®)

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ................................................................. 228
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .................................................................................................................. 228
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ................. 230
Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population ........................................ 237
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..................................................................... 245
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpassion130 .................... 421
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbo gen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpassion130 ........................................................................................................ 467
Tabelle 4-84: Gegenüberstellung der Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population .................. 497
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3-4, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ................................. 498
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ................................................................. 500
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population .............................................................. 501
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ...................................................... 504
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse nach medizinischem Konzept aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population .................................................................................. 505
Tabelle 4-90: Patienten mit immunvermittelter Hypothyreose nach Gradcn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population ............ 506
Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .......................... 85
Abbildung 2: Design der Studie IMpassion130 ................................................................................. 97
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, 1. Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ................................................................................................................................. 120
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, 2. Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019) ................................................................................................................................. 121
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019) ................................................................................................................................. 126
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019) ................................................................................................................................. 128
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019) ................................................................................................................................. 134
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel,

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019) .................................................. 137

Abbildung 15: Mittelwerte für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ........................................ 146

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ............................................ 147

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ............................................ 147


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ............................................ 149

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ............................................ 149

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ............................................ 150


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 der Atezolizumab (Tecentriq®)
Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)........... 158

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)............... 158

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Armreich des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018).................... 159

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)......................... 164

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)......................... 172

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)......................... 172

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)......................... 173

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)......................... 173

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)......................... 174

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)......................... 174

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab (Tecentriq®)
Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ............................................................. 182

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018) ............................................................. 183

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018) ............................................................. 188

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3-4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018) ............................................................. 189

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018) ............................................................. 190

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018) ............................................................. 190

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 5 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018) ............................................................. 191

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018) ............................................................. 192

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018) ............................................................. 193

Abbildung 44: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ......................................................................................................... 220

Abbildung 45: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt vom 17.04.2018 ............................................................. 464

Abbildung 46: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 2. Datenschnitt vom 02.01.2019/FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018 ............................................................. 465
### Abkürzungsverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Abkürzung</th>
<th>Bedeutung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>AC</td>
<td>Doxorubicin, Cyclophosphamid</td>
</tr>
<tr>
<td>ADA</td>
<td>Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-Drug Antibody)</td>
</tr>
<tr>
<td>ADH</td>
<td>Antidiuretisches Hormon</td>
</tr>
<tr>
<td>AEGT</td>
<td>UE-Gruppenbezeichnung (Adverse Events Grouped Term)</td>
</tr>
<tr>
<td>AEMPS</td>
<td>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</td>
</tr>
<tr>
<td>AESI</td>
<td>Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)</td>
</tr>
<tr>
<td>ALT</td>
<td>Alaninaminotransferase</td>
</tr>
<tr>
<td>AM-NutzenV</td>
<td>Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung</td>
</tr>
<tr>
<td>ANC</td>
<td>Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)</td>
</tr>
<tr>
<td>ANSM</td>
<td>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</td>
</tr>
<tr>
<td>aPTT</td>
<td>Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time)</td>
</tr>
<tr>
<td>ARR</td>
<td>Absolute Risikoreduktion</td>
</tr>
<tr>
<td>AST</td>
<td>Aspartataminotransferase</td>
</tr>
<tr>
<td>ATA</td>
<td>Anti-therapeutischer Antikörper (Anti-Therapeutic Antibody)</td>
</tr>
<tr>
<td>CCOD</td>
<td>Zeitpunkt des Datenschnitts (Clinical Cutoff Date)</td>
</tr>
<tr>
<td>CD</td>
<td>Cluster of Differentiation</td>
</tr>
<tr>
<td>CENTRAL</td>
<td>Cochrane Central Register of Controlled Trials</td>
</tr>
<tr>
<td>CEP17</td>
<td>Chromosome Enumeration Probe 17</td>
</tr>
<tr>
<td>CONSORT</td>
<td>Consolidated Standards of Reporting Trials</td>
</tr>
<tr>
<td>COPD</td>
<td>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)</td>
</tr>
<tr>
<td>CPMP</td>
<td>Ausschuss für Arzneispezialitäten (Committee for Proprietary Medicinal Products)</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>Vollständiges Ansprechen (Complete Response)</td>
</tr>
<tr>
<td>CRF</td>
<td>Prüfbogen (Case Report Form)</td>
</tr>
<tr>
<td>CSR</td>
<td>Klinischer Prüfungsbericht (Clinical Study Report)</td>
</tr>
<tr>
<td>CT</td>
<td>Computertomografie</td>
</tr>
<tr>
<td>CTCAE</td>
<td>Common Terminology Criteria for Adverse Events</td>
</tr>
<tr>
<td>CTLA-4</td>
<td>Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Bedeutung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-----------</td>
</tr>
<tr>
<td>(Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DGHÖ</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</td>
</tr>
<tr>
<td>DIMDI</td>
<td>Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation</td>
</tr>
<tr>
<td>DNA</td>
<td>Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)</td>
</tr>
<tr>
<td>DOR</td>
<td>Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)</td>
</tr>
<tr>
<td>EBV</td>
<td>Epstein-Barr-Virus</td>
</tr>
<tr>
<td>EC</td>
<td>Epirubicin, Cyclophosphamid</td>
</tr>
<tr>
<td>ECOG-PS</td>
<td>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</td>
</tr>
<tr>
<td>eCRF</td>
<td>Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)</td>
</tr>
<tr>
<td>EG</td>
<td>Europäische Gemeinschaft</td>
</tr>
<tr>
<td>EMA</td>
<td>Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)</td>
</tr>
<tr>
<td>EORTC QLQ-C30</td>
<td>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30</td>
</tr>
<tr>
<td>ePRO</td>
<td>Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt (electronic Patient Reported Outcome)</td>
</tr>
<tr>
<td>EQ-5D-5L</td>
<td>EuroQol-5 Dimensionen 5 Level Gesundheitsfragebogen</td>
</tr>
<tr>
<td>EQ-5D-VAS</td>
<td>Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens</td>
</tr>
<tr>
<td>ER</td>
<td>Östrogen-Rezeptor (Estrogen Receptor)</td>
</tr>
<tr>
<td>EU-CTR</td>
<td>EU Clinical Trials Register</td>
</tr>
<tr>
<td>FAC</td>
<td>5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid</td>
</tr>
<tr>
<td>FDA</td>
<td>Food and Drug Administration</td>
</tr>
<tr>
<td>FEC</td>
<td>5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid</td>
</tr>
<tr>
<td>FFPE</td>
<td>Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet</td>
</tr>
<tr>
<td>FPI</td>
<td>First-Patient-In</td>
</tr>
<tr>
<td>G-BA</td>
<td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td>
</tr>
<tr>
<td>GCP</td>
<td>Good Clinical Practice</td>
</tr>
<tr>
<td>G-CSF</td>
<td>Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)</td>
</tr>
<tr>
<td>GHS</td>
<td>Allgemeiner Gesundheitszustand (Global Health Status)</td>
</tr>
<tr>
<td>HBcAg</td>
<td>Hepatitis B core Antigen</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Bedeutung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-----------</td>
</tr>
<tr>
<td>HBsAg</td>
<td>Hepatitis B surface Antigen</td>
</tr>
<tr>
<td>HBV</td>
<td>Hepatitis B-Virus</td>
</tr>
<tr>
<td>HCV</td>
<td>Hepatitis C-Virus</td>
</tr>
<tr>
<td>HER2</td>
<td>Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)</td>
</tr>
<tr>
<td>HIV</td>
<td>Humanes Immundefizienz-Virus</td>
</tr>
<tr>
<td>HLT</td>
<td>High Level Term</td>
</tr>
<tr>
<td>HR</td>
<td>Hazard Ratio</td>
</tr>
<tr>
<td>HRQoL</td>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)</td>
</tr>
<tr>
<td>i.v.</td>
<td>Intravenös</td>
</tr>
<tr>
<td>IB</td>
<td>Prüferarztinformation (Investigator’s Brochure)</td>
</tr>
<tr>
<td>IC</td>
<td>Immunzelle (Immune Cell)</td>
</tr>
<tr>
<td>IC+</td>
<td>Positiv für tumorinfiltrierende Immunzellen (Tumor Infiltrating Immune Cell)</td>
</tr>
<tr>
<td>ICH</td>
<td>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</td>
</tr>
<tr>
<td>ICTRP</td>
<td>International Clinical Trials Registry Platform</td>
</tr>
<tr>
<td>iDCC</td>
<td>Unabhängiges Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung (independent Data Coordinating Center)</td>
</tr>
<tr>
<td>iDMC</td>
<td>Unabhängiges Daten-Monitoringkomitee (independent Data Monitoring Committee)</td>
</tr>
<tr>
<td>IHC</td>
<td>Immunhistochemie</td>
</tr>
<tr>
<td>IL-2</td>
<td>Interleukin 2</td>
</tr>
<tr>
<td>INN</td>
<td>International Non-proprietary Name</td>
</tr>
<tr>
<td>INR</td>
<td>International Normalized Ratio</td>
</tr>
<tr>
<td>INV-PFS</td>
<td>PFS gemäß Beurteilung durch Prüfarzt (Investigator-assessed PFS)</td>
</tr>
<tr>
<td>IPCW</td>
<td>Inverse Probability of Censoring Weighting</td>
</tr>
<tr>
<td>IQWiG</td>
<td>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td>
</tr>
<tr>
<td>IRC</td>
<td>Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)</td>
</tr>
<tr>
<td>ISH</td>
<td>In-situ-Hybridisierung</td>
</tr>
<tr>
<td>ITT</td>
<td>Intention-to-Treat</td>
</tr>
<tr>
<td>IUP</td>
<td>Intrauterinpessar</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Bedeutung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-----------</td>
</tr>
<tr>
<td>IxRS</td>
<td>Interactive Voice/Web Response System</td>
</tr>
<tr>
<td>KI</td>
<td>Konfidenzintervall</td>
</tr>
<tr>
<td>KOF</td>
<td>Körperoberfläche</td>
</tr>
<tr>
<td>LS Mean</td>
<td>Least Squares Mean</td>
</tr>
<tr>
<td>LVEF</td>
<td>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</td>
</tr>
<tr>
<td>MedDRA</td>
<td>Medical Dictionary for Regulatory Activities</td>
</tr>
<tr>
<td>MHRA</td>
<td>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</td>
</tr>
<tr>
<td>MID</td>
<td>Minimale klinische Differenz (Minimal Important Difference)</td>
</tr>
<tr>
<td>MMF</td>
<td>Medizinische Marktforschung Dortmund GmbH</td>
</tr>
<tr>
<td>MRT</td>
<td>Magnetresonanztomografie</td>
</tr>
<tr>
<td>MTC</td>
<td>Mixed Treatment Comparison</td>
</tr>
<tr>
<td>N</td>
<td>Anzahl Patienten</td>
</tr>
<tr>
<td>n</td>
<td>Anzahl Patienten mit Ereignis</td>
</tr>
<tr>
<td>n.a.</td>
<td>Nicht zureffend (Not Applicable)</td>
</tr>
<tr>
<td>n.d.</td>
<td>Nicht durchgeführt</td>
</tr>
<tr>
<td>nab-Paclitaxel</td>
<td>Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle Albumin–Bound Paclitaxel)</td>
</tr>
<tr>
<td>NCI</td>
<td>National Cancer Institute</td>
</tr>
<tr>
<td>NE</td>
<td>Nicht bestimmbar (Not Estimable)</td>
</tr>
<tr>
<td>NPT</td>
<td>Nicht dem Protokoll entsprechende Therapie (Non-Protocol Therapy)</td>
</tr>
<tr>
<td>NYHA</td>
<td>New York Heart Association</td>
</tr>
<tr>
<td>OR</td>
<td>Odds Ratio</td>
</tr>
<tr>
<td>ORR</td>
<td>Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)</td>
</tr>
<tr>
<td>OS</td>
<td>Gesamtüberleben (Overall Survival)</td>
</tr>
<tr>
<td>Pat.</td>
<td>Patient(en)</td>
</tr>
<tr>
<td>PCR</td>
<td>Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)</td>
</tr>
<tr>
<td>PD</td>
<td>Pharmakodynamik</td>
</tr>
<tr>
<td>PD-1</td>
<td>Programmed Death 1</td>
</tr>
<tr>
<td>PD-L1</td>
<td>Programmed Death Ligand 1</td>
</tr>
<tr>
<td>PD-L1 IC+</td>
<td>PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)</td>
</tr>
<tr>
<td>peg</td>
<td>PEGyliert</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Bedeutung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-----------</td>
</tr>
<tr>
<td>PEG</td>
<td>Polyethylenglycol</td>
</tr>
<tr>
<td>PEI</td>
<td>Paul-Ehrlich-Institut</td>
</tr>
<tr>
<td>PET</td>
<td>Positronen-Emissions-Tomografie</td>
</tr>
<tr>
<td>PFS</td>
<td>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)</td>
</tr>
<tr>
<td>PgR</td>
<td>Progesteron-Rezeptor</td>
</tr>
<tr>
<td>Ph. Eur.</td>
<td>European Pharmacopoeia</td>
</tr>
<tr>
<td>PK</td>
<td>Pharmakokinetik</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>Partielles Ansprechen (Partial Response)</td>
</tr>
<tr>
<td>PRO</td>
<td>Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)</td>
</tr>
<tr>
<td>PT</td>
<td>Preferred Term</td>
</tr>
<tr>
<td>pU</td>
<td>Pharmazeutischer Unternehmer</td>
</tr>
<tr>
<td>PUVA</td>
<td>Psoralen plus UV-A</td>
</tr>
<tr>
<td>q2/3/4w</td>
<td>2/3/4-wöchentlich</td>
</tr>
<tr>
<td>QLQ</td>
<td>Lebensqualitätsfragebogen (Quality-of-Life Questionnaire)</td>
</tr>
<tr>
<td>rand.</td>
<td>Randomisiert</td>
</tr>
<tr>
<td>RCT</td>
<td>Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</td>
</tr>
<tr>
<td>RECIST</td>
<td>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</td>
</tr>
<tr>
<td>RNA</td>
<td>Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)</td>
</tr>
<tr>
<td>RPSFT</td>
<td>Rank-Preserving Structural Failure Time</td>
</tr>
<tr>
<td>RR</td>
<td>Relatives Risiko</td>
</tr>
<tr>
<td>RRG</td>
<td>Roche Registration GmbH</td>
</tr>
<tr>
<td>sAESI</td>
<td>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (serious Adverse Event of Special Interest)</td>
</tr>
<tr>
<td>SAP</td>
<td>Statistischer Analyseplan</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>Standardabweichung (Standard Deviation)</td>
</tr>
<tr>
<td>SGB</td>
<td>Sozialgesetzbuch</td>
</tr>
<tr>
<td>SIA</td>
<td>Systematische Immunaktivierung</td>
</tr>
<tr>
<td>SMQ</td>
<td>Standardized MedDRA Queries</td>
</tr>
<tr>
<td>SOC</td>
<td>Systemorganklasse (System Organ Class)</td>
</tr>
<tr>
<td>SOP</td>
<td>Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)</td>
</tr>
<tr>
<td>STE</td>
<td>Surrogate Threshold Effects</td>
</tr>
<tr>
<td>STROBE</td>
<td>Strengthening the Reporting of Observational Studies in</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Bedeutung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-----------</td>
</tr>
<tr>
<td>SUE</td>
<td>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</td>
</tr>
<tr>
<td>TNBC</td>
<td>Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)</td>
</tr>
<tr>
<td>TNF</td>
<td>Tumornekrosefaktor</td>
</tr>
<tr>
<td>TREND</td>
<td>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</td>
</tr>
<tr>
<td>TRM</td>
<td>Tumorregister München</td>
</tr>
<tr>
<td>TTD</td>
<td>Zeit bis zur Verschlechterung (Time-to-Deterioration)</td>
</tr>
<tr>
<td>TTE</td>
<td>Zeit bis zum Ereignis (Time-to-Event)</td>
</tr>
<tr>
<td>UE</td>
<td>Unerwünschtes Ereignis</td>
</tr>
<tr>
<td>ULN</td>
<td>Obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)</td>
</tr>
<tr>
<td>USP</td>
<td>United States Pharmacopeia</td>
</tr>
<tr>
<td>VAS</td>
<td>Visuelle Analogskala</td>
</tr>
<tr>
<td>WHO</td>
<td>Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</td>
</tr>
<tr>
<td>ZNS</td>
<td>Zentralnervensystem</td>
</tr>
<tr>
<td>zVT</td>
<td>Zweckmäßige Vergleichstherapie</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC = Triple-Negative Breast Cancer), deren Tumoren eine PD-L1 (Programmed Death Ligand 1)-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu bewerten?

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat hierfür folgende zVT festgelegt: „Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel."

Für die für diese Nutzenbewertung relevante Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 wurde gezielt das Taxan nab-Paclitaxel als Kombinationspartner von Atezolizumab und als Komparator ausgewählt.


Durch die spezielle Formulierung von nab-Paclitaxel erhöht sich die Löslichkeit von Paclitaxel, so dass im Gegensatz zur Anwendung konventioneller Paclitaxel-Formulierungen oder Docetaxel keine Lösungsvermittler nötig sind. Insgesamt ist somit alleinig bei nab-Paclitaxel keine begleitende Kortikosteroidgabe, die die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab kompromittieren könnte, erforderlich. Im direkten Vergleich zur Therapie mit nab-Paclitaxel lässt sich aufgrund der obsoleten Kortikoid-Prämedikation der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit genau beschreiben.

Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zwar nicht zugelassen und wird in der IMpassion130 in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht. Dennoch sieht Roche nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT an, da nab-Paclitaxel im eingesetzten Dosierungsschema eine vergleichbare Wirksamkeit wie die zugelassenen Taxane Paclitaxel und Docetaxel aufweist, von Leitliniengenehmigungen umfasst ist und eine relevante Option im Versorgungsalltag darstellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).
Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT = Randomized Controlled Trial) IMpassion130 (Phase-III-Zulassungsstudie) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, obige Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren.

**Datenquellen**


Im Rahmen dieser Suche wurde eine randomisierte, kontrollierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studie identifiziert. Hierbei handelt es sich um die IMpassion130, die Zulassungsstudie für das neue Anwendungsgebiet. Diese wird für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im hier vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.
**Ein- und Ausschlusskriterien für Studien**

Die Auswahl der relevanten Studien für die Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einschlusskriterien</th>
<th>Ausschlusskriterien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Patientenpopulation</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E1 Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</td>
<td>A1 E1 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Intervention</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E2 Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)</td>
<td>A2 E2 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Zweckmäßige Vergleichstherapie</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E3 Anthracykin- und/oder Taxanhaltige systemische Therapie</td>
<td>A3 E3 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Endpunkte</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| E4 Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen:  
  • Mortalität  
  • Morbidity  
  • Lebensqualität  
  • Verträglichkeit | A4 E4 nicht erfüllt |
| **Studientyp** | | |
| E5 RCT | A5 E5 nicht erfüllt |
| **Publikationstyp** | | |
| E6 Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar | A6 E6 nicht erfüllt |
| **Sprache** | | |
| E7 Keine Einschränkung | A7 n.a. |
| **Studiendauer** | | |
| E8 Keine Einschränkung | A8 n.a. |

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studie identifiziert, die Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, die zur Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellung als geeignet angesehen und daher für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der Komparator der Studie, nab-Paclitaxel, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, stellt nach Ansicht von Roche aber eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT dar (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).


Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT mit nab-Paclitaxel als Brückenkomparator entsprechen mit Ausnahme der Patientenpopulation, der Intervention und der zVT denen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Für die Patientenpopulation, die Intervention und die zVT sind die Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt definiert:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben
  - Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen, vorgenommen, da die Erhebung des PD-L1-Status für die Behandlung mit bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht relevant war und somit voraussichtlich von vorneherein zum Ausschluss aller Studien geführt hätte. Falls eine Studie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen, verfügbar sind.

- Intervention: nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m² Körperoberfläche [KOF] an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)

- zVT: Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)
  - Es wurde nach Studien gesucht, in denen eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie gemäß zugelassener Dosierung und Anwendung eingesetzt wurde.

In der Suche wurde keine relevante Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert.
### Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einstellungskriterien</th>
<th>Ausschlusskriterien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Patientenpopulation</strong></td>
<td><strong>A1</strong> E1 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td>E1 Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Intervention</strong></td>
<td><strong>A2</strong> E2 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td>E2 nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Zweckmäßige Vergleichstherapie</strong></td>
<td><strong>A3</strong> E3 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td>E3 Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Endpunkte</strong></td>
<td><strong>A4</strong> E4 nicht erfüllt</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| E4 Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen:  
  - Mortalität  
  - Morbidität  
  - Lebensqualität  
  - Verträglichkeit |  |
| **Studientyp** | **A5** E5 nicht erfüllt |
| E5 RCT |  |
| **Publikationstyp** | **A6** E6 nicht erfüllt |
| E6 Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar |  |
| **Sprache** | **A7** n.a. |
| E7 Keine Einschränkung |  |
| **Studiendauer** | **A8** n.a. |
| E8 Keine Einschränkung |  |

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs
Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung wird anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte der identifizierten Studie IMpassion130, der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne (SAP), der Studienregistereinträge, der Vollpublikation sowie weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet.


Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt.


Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die multizentrische, internationale, zweiarmige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 herangezogen.

Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC. Die Studienpatienten durften noch keine systemische Therapie (Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie) gegen die nicht resezierbare lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.

In die Studie wurden 902 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in beide Arme. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und dem PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) vorgenommen.
In der IMpassion130 befanden sich 369 Patienten (40,9 %), deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen von ≥ 1 % aufwiesen (PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3]). Dies entspricht der Zulassungspopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes. In diesem Dossier werden daher die Ergebnisse der IMpassion130 für die Zulassungspopulation der Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse sind in Tabelle 4-5 zusammengefasst.


In Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 wird ein Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte und die jeweiligen Analysezeitpunkte der IMpassion130 gegeben. Die jeweilige Hauptanalyse wird zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen. Alle weiteren Analysen stellen ergänzende Analysen dar und werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

"Atezolizumab (Tecentriq®)\"
Tabelle 4-3: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anzahl Patienten N</td>
<td>369</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>OS</td>
<td>Ergänzende Analyse(^a)</td>
<td>Hauptanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td>PFS</td>
<td>Hauptanalyse</td>
<td>Ergänzende Analyse(^a)</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumoransprechen (ORR, DOR)</td>
<td>Hauptanalyse</td>
<td>Ergänzende Analyse(^a)</td>
</tr>
<tr>
<td>PRO</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Morbidität</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)</td>
<td>Hauptanalyse</td>
<td>n.d.</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsstatus (EQ-5D-VAS)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^a\): Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-4: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>PD-L1 IC+ Safety-Population</th>
<th>FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anzahl Patienten N</td>
<td>366</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE nach Preferred Terms</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE von speziellem Interesse</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hauptanalyse</td>
<td>Ergänzende Analysea</td>
</tr>
</tbody>
</table>


FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Mortalität</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtüberleben (OS) – ITT-Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Ergänzende Analyse</strong> (Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse)</td>
<td>64/185 (34,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 25,0 [22,6; NE]</td>
<td>88/184 (47,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 15,5 [13,1; 19,4]</td>
<td>HR(a): 0,62 [0,45; 0,86] p(b)= 0,0035</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Hauptanalyse</strong> (Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse)</td>
<td>94/185 (50,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 25,0 [19,5; 30,7]</td>
<td>110/184 (59,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 18,0 [13,6; 20,1]</td>
<td>HR(a): 0,71 [0,54; 0,93] p(b)=0,0133</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Morbidität</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-bewertet) – ITT-Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Ergänzende Analyse</strong> (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td>149/185 (80,5) Median in Monaten [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]</td>
<td>163/184 (88,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,3 [3,8; 5,6]</td>
<td>HR(a): 0,63 [0,50; 0,80] p(b)&lt; 0,0001</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Hauptanalyse</strong> (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)</td>
<td>138/185 (74,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]</td>
<td>157/184 (85,3) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,0 [3,8; 5,6]</td>
<td>HR(a): 0,62 [0,49; 0,78] p(b)&lt;0,0001</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt-bewertet) – Response-evaluable Population</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Hauptanalyse</strong> (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)</td>
<td>109/185 (58,9)</td>
<td>78/183 (42,6)</td>
<td>RR(c): 1,39 [1,14; 1,70] p(d)= 0,0014</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Ergänzende Analyse</strong> (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td>109/185 (58,9)</td>
<td>77/183 (42,1)</td>
<td>RR(c): 1,41 [1,15; 1,72] p(d)=0,0009</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Prüfarzt-bewertet) – DOR-evaluable Population</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Hauptanalyse</strong> (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)</td>
<td>70/109 (64,2) Median in Monaten [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 9,7]</td>
<td>59/78 (75,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]</td>
<td>HR(a): 0,56 [0,39; 0,81] p(b)= 0,0017</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Ergänzende Analyse</strong> (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td>79/109 (72,5) Median in Monaten [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 10,2]</td>
<td>63/77 (81,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]</td>
<td>HR(a): 0,57 [0,41; 0,81] p(b)=0,0013</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population

(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptom</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Fatigue</td>
<td>142/164 (86,6)</td>
<td>126/158 (79,7)</td>
<td>HRa: 1,06 [0,83; 1,35]</td>
<td>p= 0,6127</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Übelkeit und Erbrechen</td>
<td>115/164 (70,1)</td>
<td>102/158 (64,6)</td>
<td>HRb: 1,01 [0,77; 1,33]</td>
<td>p= 0,9335</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schmerz</td>
<td>123/164 (75,0)</td>
<td>100/158 (63,3)</td>
<td>HRa: 1,34 [1,03; 1,76]</td>
<td>p= 0,0312</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dyspnoe</td>
<td>103/164 (62,8)</td>
<td>90/158 (57,0)</td>
<td>HRb: 1,03 [0,78; 1,37]</td>
<td>p= 0,8214</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflösigkeit</td>
<td>90/164 (54,9)</td>
<td>76/158 (48,1)</td>
<td>HRa: 1,03 [0,75; 1,39]</td>
<td>p= 0,8629</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Appetitverlust</td>
<td>97/164 (59,1)</td>
<td>93/158 (58,9)</td>
<td>HRb: 0,94 [0,70; 1,25]</td>
<td>p= 0,6608</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Verstopfung</td>
<td>102/164 (62,2)</td>
<td>93/158 (58,9)</td>
<td>HRb: 0,95 [0,72; 1,26]</td>
<td>p= 0,7440</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>100/164 (61,0)</td>
<td>87/158 (55,1)</td>
<td>HRa: 1,12 [0,84; 1,49]</td>
<td>p= 0,4321</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 – PRO-evaluable Population

(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptom</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</td>
<td>139/164 (84,8)</td>
<td>124/158 (78,5)</td>
<td>HRa: 1,18 [0,92; 1,51]</td>
<td>p= 0,2054</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Brustbereich</td>
<td>67/164 (40,9)</td>
<td>60/158 (38,0)</td>
<td>HRb: 0,96 [0,67; 1,37]</td>
<td>p= 0,8132</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Armbereich</td>
<td>103/164 (62,8)</td>
<td>93/158 (58,9)</td>
<td>HRb: 0,99 [0,75; 1,31]</td>
<td>p= 0,9448</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS – PRO-evaluable Population

(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptom</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EQ-5D-VAS</td>
<td>122/161 (75,8)</td>
<td>102/151 (67,5)</td>
<td>HRa: 1,07 [0,82; 1,40]</td>
<td>p= 0,5896</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population
(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Globaler Gesundheitsstatus</td>
<td>121/164 (73,8)</td>
<td>104/158 (65,8)</td>
<td>HR(a): 1,00 [0,77; 1,31] p(b)= 0,9822</td>
</tr>
<tr>
<td>Rollenfunktion</td>
<td>122/164 (74,4)</td>
<td>119/158 (75,3)</td>
<td>HR(a): 0,91 [0,71; 1,18] p(b)= 0,4929</td>
</tr>
<tr>
<td>Körperliche Funktion</td>
<td>120/164 (73,2)</td>
<td>116/158 (73,4)</td>
<td>HR(a): 0,97 [0,75; 1,25] p(b)= 0,7976</td>
</tr>
<tr>
<td>Emotionale Funktion</td>
<td>90/164 (54,9)</td>
<td>86/158 (54,4)</td>
<td>HR(a): 0,91 [0,67; 1,22] p(b)= 0,5116</td>
</tr>
<tr>
<td>Kognitive Funktion</td>
<td>117/164 (71,3)</td>
<td>108/158 (68,4)</td>
<td>HR(a): 0,96 [0,74; 1,26] p(b)= 0,7917</td>
</tr>
<tr>
<td>Soziale Funktion</td>
<td>120/164 (73,2)</td>
<td>110/158 (69,6)</td>
<td>HR(a): 0,96 [0,74; 1,25] p(b)= 0,7926</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23e – PRO-evaluable Population
(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Körperbild</td>
<td>38/164 (23,2)</td>
<td>29/158 (18,4)</td>
<td>HR(a): 1,19 [0,73; 1,93] p(b)= 0,4790</td>
</tr>
<tr>
<td>Zukunftsperspektive</td>
<td>93/164 (56,7)</td>
<td>78/158 (49,4)</td>
<td>HR(a): 1,04 [0,77; 1,40] p(b)= 0,7772</td>
</tr>
<tr>
<td>Sexuelle Aktivität</td>
<td>56/164 (34,1)</td>
<td>54/158 (34,2)</td>
<td>HR(a): 0,88 [0,60; 1,28] p(b)= 0,4954</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Verträglichkeit – Safety-Population
(FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit UE</td>
<td>185/185 (100)</td>
<td>177/181 (97,8)</td>
<td>HR(i): 1,13 [0,92; 1,39] p(b)= 0,2418</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td>97/185 (52,4)</td>
<td>73/181 (40,3)</td>
<td>HR(i): 1,20 [0,89; 1,63] p(b)= 0,2337</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td>96/185 (51,9)</td>
<td>70/181 (38,7)</td>
<td>HR(i): 1,23 [0,90; 1,68] p(b)= 0,1841</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td>11/185 (5,9)</td>
<td>9/181 (5,0)</td>
<td>HR(i): 0,94 [0,39; 2,27] p(b)= 0,8855</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>HR(i): 1,95 [0,18; 21,45] p(b)= 0,5800</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td>43/185 (23,2)</td>
<td>31/181 (17,1)</td>
<td>HR(i): 1,17 [0,74; 1,87] p(b)= 0,5007</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
<td>37/185 (20,0)</td>
<td>13/181 (7,2)</td>
<td>HR(i): 2,34 [1,24; 4,41] p(b)= 0,0068</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Mortalität**

**Gesamtüberleben**

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten (94 [50,8 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 [59,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,0133). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.

Zum Zeitpunkt der ergänzend dargestellten 1. Analyse des OS zeigten sich bereits ähnliche Ergebnisse. In der PD-L1 IC+ Population waren bis dahin insgesamt 152 Todesfälle aufgetreten (64 [34,6 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 88 [47,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; p = 0,0035). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 38 % reduziert.
Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.

**Morbidität**

*Progressionsfreies Überleben*

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfärzte beobachtet. Dabei hatten weniger Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138 [74,6 %]) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157 [85,3 %]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,0001).

Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und wurde damit durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 2,5 Monate verlängert.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen des durch das unabhängige Bewertungskomitee (IRC = Independent Review Committee) bewerteten PFS bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

**Tumoransprechen**

*Objektive Ansprechrate*

Die in der Primäranalyse durch den Prüfarzt bewertete ORR betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (109 Patienten) und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (78 Patienten) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das relative Risiko (RR) [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70] mit p = 0,0014.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten ORR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

**Dauer des objektiven Ansprechens**

Die mediane DOR betrug zum Zeitpunkt der Primäranalyse im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,0017).
Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten DOR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23**


Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; p = 0,0312). Es bestand bezüglich der Symptomskala Schmerz allerdings eine extrem unbalanzierte Ausgangslage zu Baseline: Die Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm hatten ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel zu Baseline als die Patienten aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies führte zu dem in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschriebenen Phänomen der „Regression zur Mitte“, welches möglicherweise die Ursache des negativen Effekts der Symptomskala Schmerz ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied keine Entsprechung bezüglich dem Auftreten mit Schmerz assoziiertem unerwünschter Ereignisse findet.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

**Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS**

Es zeigte sich bei der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D-VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23*

Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen/Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Verträglichkeit

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse [UE], UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.

Einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu gunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068). Bei Betrachtung der Gründe für den Behandlungsabbruch zeigte sich in beiden Armen ein breites Spektrum an angegebenen Erkrankungen. Für keinen einzelnen Preferred Term (PT) lagen statistisch signifikante Ergebnisse zu gunsten der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel vor.

Für die ergänzenden Analysen der UE von speziellem Interesse (AESI = Adverse Events of Special Interest) zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zu gunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel für die immunvermittelte Hypothyreose. Hierbei handelte es sich jedoch ausschließlich um Ereignisse vom Grad 1 und 2 und kein Patient brach die Therapie wegen einer Hypothyreose ab. Zudem sind Hypothyreosen in der Regel mit einer Hormonersatztherapie gut behandelbar. Dieses Ergebnis zeigt insgesamt, dass die Kombination aus der Immuntherapie mit Atezolizumab und einer Chemotherapie nicht zu einer relevanten Beeinträchtigung der Patienten durch immunvermittelte UE führt.

Insgesamt spiegelten sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Es wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Zusammenfassend zeigte sich v.a. im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.

Subgruppenanalysen

In der Gesamtschau kann für keine der untersuchten Subgruppen von einer relevanten Effektmmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.
Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen


Mit der Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel steht erstmalig eine innovative, spezifische Therapieoption zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen, zur Verfügung.


Aus der vorliegenden Studie ergibt sich eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse und damit eine Belegstärke der Kategorie „Hinweis“ für den Zusatznutzen.

In der folgenden Tabelle werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst und das daraus resultierende Ausmaß des Zusatznutzens dargestellt.
Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI]</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>p-Wert</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Mortalität</strong> (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtüberleben (2. Analyse)</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Erheblicher Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>OS</td>
<td>HR(^a): 0,71 [0,54; 0,93]</td>
<td>p(^b) = 0,0133</td>
<td>Median in Monaten: 25,0 [19,5; 30,7] vs. 18,0 [13,6; 20,1]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Morbidität</strong> (Datenschnitt vom 17.04.2018)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Progressionsfreies Überleben (Primäranalyse)</td>
<td>HR(^c): 0,62 [0,49; 0,78]</td>
<td>p(^d) &lt; 0,0001</td>
<td>Median in Monaten: 7,5 [6,7; 9,2] vs. 5,0 [3,8; 5,6]</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumoransprechen (Primäranalyse)</td>
<td>RR(^e): 1,39 [1,14; 1,70]</td>
<td>p(^f) = 0,0014</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ORR (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td>HR(^c): 0,56 [0,39; 0,81]</td>
<td>p(^b) = 0,0017</td>
<td>Median in Monaten: 8,5 [7,3; 9,7] vs. 5,5 [3,7; 7,1]</td>
</tr>
<tr>
<td>DOR (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td>HR(^c): 1,34 [1,03; 1,76]</td>
<td>p(^b) = 0,0312</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fatigue</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Übelkeit und Erbrechen</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schmerz</td>
<td>HR(^c): 1,34 [1,03; 1,76]</td>
<td>p(^b) = 0,0312</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dyspnoe</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td>Kein Zusatznutzen(^c)</td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflosigkeit</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Appetitverlust</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Verstopfung</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Endpunkt

<table>
<thead>
<tr>
<th>Effektschätzer [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
</table>

#### Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23f

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</th>
<th>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Symptome im Brustbereich</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Armbereich</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

<table>
<thead>
<tr>
<th>Gesundheitszustand</th>
<th>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</th>
</tr>
</thead>
</table>

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Globaler Gesundheitsstatus</td>
</tr>
<tr>
<td>Rollenfunktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Körperliche Funktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Emotionale Funktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Kognitive Funktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Soziale Funktion</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23f

<table>
<thead>
<tr>
<th>Körperbild</th>
<th>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Zukunftsperspektive</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Sexuelle Aktivität</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Verträglichkeit (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Patienten mit UE</th>
<th>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Kein Zusatznutzen*
### Endpunkt

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE | HR*: 2,34 [1,24; 4,41]  
p* = 0,0068 | |

*a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)  
b: Log-Rank-Test  
c: Log-binomiales Regressionsmodell  
d: Wald-Test  
e: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3  
f: Die Fragen zu Haarausfall (Symptomatik) und Freude an Sex (Lebensqualität) wurden nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt bzw. sexuell aktiv war. Es werden hierzu keine Ergebnisse gezeigt und bewertet, da die Antwortraten zu gering waren.  
g: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
h: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, wie folgt:

**Mortalität**

*Gesamtüberleben*

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,0133). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate auf 25,0 Monate verlängert.

Die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zeigte damit eine bisher nie erreichte nachhaltige, sehr deutliche und klinisch hoch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für das **Gesamtüberleben** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

**Morbidität**

*Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet, ko-primärer Endpunkt)*

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,0001).

Das mediane PFS wurde unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel klinisch relevant um 2,5 Monate auf insgesamt 7,5 Monate verlängert und das Progressionsrisiko um 38 % gesenkt.

Für das **progressionsfreie Überleben** ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

*Tumoransprechen (objektive Ansprechrate und Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt-bewertet)*

Die ORR war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das RR [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70]; p = 0,0014.

Für die DOR zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,0017). Die mediane DOR war dabei im
Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mit 8,5 Monaten um 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Beides stellt eine klinisch relevante Verbesserung dar.

Für das Tumoransprechen ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23**

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

**Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS**

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.

**Gesamtschau Morbidität**

Insgesamt zeigt sich für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil:

- ein beträchtlicher Zusatznutzen für das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate und die Dauer des objektiven Ansprechens sowie

- keine Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustands unter der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23**

Trotz der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten. Dies ist für Patienten, die im palliativen Setting behandelt werden, von hoher klinischer Relevanz.

**Verträglichkeit**

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit ausgenommen des Behandlungsabbruchs aufgrund UE. Dies spiegelte sich nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Insbesondere im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, zeigt sich ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
**Gesamtfazit**

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression \( \geq 1\% \) aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, konnte unter der Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monochemotherapie mit nab-Paclitaxel eine nachhaltige und sehr deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in einem bisher nicht erreichten Umfang um 7,0 Monate auf 25,0 Monate gezeigt werden. Die Krankheitsprogression wurde verzögert, das Tumoransprechen verbessert sowie die Dauer des Tumoransprechens wesentlich verlängert.

Damit steht gezielt für diese Patientenpopulation mit der Diagnose des hochaggressiven Brustkrebssubtyps TNBC mit schlechter Prognose, vergleichsweise jungem Alter, kurzem medianem Gesamtüberleben und schlechten Chancen auf eine erfolgreiche Therapie nun erstmalig eine völlig neue Therapieoption zur Verfügung, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens überhaupt, und zudem noch in diesem Ausmaß, ohne Verschlechterung der Lebensqualität bei insgesamt günstigem Sicherheitsprofil ermöglicht.


In der Gesamtschau ergibt sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, des therapeutischen Bedarfs sowie der nachhaltigen und sehr deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.
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).


Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression \( \geq 1\% \) aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Der G-BA hat hierfür folgende zVT festgelegt: „Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.“ [1, 2]

Für die für diese Nutzenbewertung relevante Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 wurde gezielt das Taxan nab-Paclitaxel als Kombinationspartner von Atezolizumab und als Komparator ausgewählt.

Nab-Paclitaxel ist die Albumin-gebundene Nanopartikelformulierung von Paclitaxel und als solche gegenüber konventionellen Paclitaxel-Formulierungen und Docetaxel wasserlöslich. Letztere sind aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der Wirkstoffe auf den Einsatz von Lösungsvermittlern angewiesen, die zu einer Hypersensibilisierung führen können. Diese
Gefahr einer Hypersensibilisierung auf den Lösungsvermittler erfordert die Prämedikation mit Kortikosteroiden.

Durch die spezielle Formulierung von nab-Paclitaxel erhöht sich die Löslichkeit von Paclitaxel, so dass im Gegensatz zur Anwendung konventioneller Paclitaxel-Formulierungen oder Docetaxel keine Lösungsvermittler nötig sind. Insgesamt ist somit alleinig bei nab-Paclitaxel keine begleitende Kortikosteroidgabe, die die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab kompromittieren könnte, erforderlich. Im direkten Vergleich zur Therapie mit nab-Paclitaxel lässt sich aufgrund der obsoleten Kortikoid-Prämedikation der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab hinsichtlich Effektivität und vor allem hinsichtlich Sicherheit genau beschreiben.

Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zwar nicht zugelassen und wird in der IMpassion130 in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht. Dennoch sieht Roche nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT an, da nab-Paclitaxel im eingesetzten Dosierungsschema eine vergleichbare Wirksamkeit wie die zugelassenen Taxane Paclitaxel und Docetaxel aufweist, von Leitlinienempfehlungen umfasst ist und eine relevante Option im Versorgungsalltag darstellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der RCT IMpassion130 unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, obige Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren.

**Patientenpopulation**
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. [3]

**Intervention**
Laut Fachinformation wird Atezolizumab (840 mg) an Tag 1 und 15 in Kombination mit nab-Paclitaxel (100 mg/m² KOF) an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. [3]

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-007) vom 28.04.2016 wurde durch den G-BA die folgende zVT für Atezolizumab im Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patienten mit vorher unbehandeltem nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC festgelegt:
• „Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel“. [1]

Auf Nachfrage bestätigte der G-BA im Oktober 2018, dass für die Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen, die zVT mangels entsprechender Behandlungsoptionen für diesen Biomarker in dieser Indikation ebenfalls gelte. [2]

**Patientenrelevante Endpunkte**


Für die Nutzenbewertung werden nur 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 in Kombination mit nab-Paclitaxel 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**


Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben [3]
- Intervention: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung) [3]
- zVT: Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A)
  - Mortalität
  - Morbidität
  - Lebensqualität
  - Verträglichkeit
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen

Hinsichtlich der Studiendauer oder der Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel laut Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftritt einer nicht kontrollierbaren Toxizität erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.
### Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Patientenpopulation</th>
<th>Einschlusskriterien</th>
<th>Ausschlusskriterien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>E1</td>
<td>Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</td>
<td>A1 E1 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td>Intervention</td>
<td>E2 Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)</td>
<td>A2 E2 nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td>Zweckmäßige Vergleichstherapie</td>
<td>E3 Anthrazyklin- und/oder Taxanthaltige systemische Therapie</td>
<td>A3 E3 nicht erfüllt</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Endpunkte          | E4 Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen:  
|                    | • Mortalität  
|                    | • Morbidität  
|                    | • Lebensqualität  
|                    | • Verträglichkeit | A4 E4 nicht erfüllt |
| Studientyp         | E5 RCT | A5 E5 nicht erfüllt |
| Publikationstyp    | E6 Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar | A6 E6 nicht erfüllt |
| Sprache            | E7 Keine Einschränkung | A7 n.a. |
| Studiendauer       | E8 Keine Einschränkung | A8 n.a. |

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1% (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs
Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studie identifiziert, die Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, die zur Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellung als geeignet angesehen und daher für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der Komparator der Studie, nab-Paclitaxel, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, stellt nach Ansicht von Roche aber eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT dar (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).


Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT mit nab-Paclitaxel als Brückenkomparator entsprechen mit Ausnahme der Patientenpopulation, der Intervention und der zVT denen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Für die Patientenpopulation, die Intervention und die zVT sind die Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt definiert:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben
  - Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen, vorgenommen, da die Erhebung des PD-L1-Status für die Behandlung mit bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht relevant war und somit voraussichtlich von vorneherein zum Ausschluss aller Studien geführt hätte. Falls eine Studie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen, verfügbar sind.
- Intervention: nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)
- zVT: Anthracyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)
  - Es wurde nach Studien gesucht, in denen eine Anthracyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie gemäß zugelassener Dosierung und Anwendung eingesetzt wurden.
### Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einschlusskriterien</th>
<th>Ausschlusskriterien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Patientenpopulation</strong></td>
<td>E1 Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Intervention</strong></td>
<td>E2 nab-Paclitaxel gemäß dem in der RCT IMpassion130 eingesetzten Dosierungsschema (100 mg/m² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Zweckmäßige Vergleichstherapie</strong></td>
<td>E3 Anthrazyklin- und/oder Taxanhaltige systemische Therapie (zugelassene Dosierung und Anwendung)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Endpunkte</strong></td>
<td>E4 Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Studientyp</strong></td>
<td>E5 RCT</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Publikationstyp</strong></td>
<td>E6 Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Sprache</strong></td>
<td>E7 Keine Einschränkung</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Studiendauer</strong></td>
<td>E8 Keine Einschränkung</td>
</tr>
</tbody>
</table>

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs
4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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


Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder für indirekte Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet zu identifizieren, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, CENTRAL und EMBASE durchgeführt.


In der Cochrane-Library Datenbank CENTRAL wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.


Die Suche in den Datenbanken erfolgte am 03.07.2019 für die Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel und am 04.07.2019 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Anhang 4-A2 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.2 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dargestellt.
4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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


Die Suche soll 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 0 zu dokumentieren.

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**


Es wurden zunächst jeweils alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels und der relevanten Intervention für die indirekten Vergleiche gesucht und abschließend die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt. Bei den Registern clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR wurde die Suche zusätzlich auf die Indikation Brustkrebs eingegrenzt.

Da die Suchoberfläche von PharmNet.Bund nicht genügend Felder bietet, um die vollständige Suchestrategie 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 Tabelle 4-7 bzw. Tabelle 4-8 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.


Die jeweiligen Suchestrategien sind in Anhang 4-B1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Anhang 4-B2 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.3 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche) dargestellt.

**4.2.3.4 Selekction 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden jeweils um Dubletten bereinigt. Die Beurteilung der Relevanz erfolgte zunächst, soweit möglich, anhand der Titel und/oder Abstracts. Treffer, die aufgrund der in 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel und/oder Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend
dokumentiert (Anhang 4-C1 für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anhang 4-C2 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche). Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von 2 Reviewern beurteilt. Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (Anhang 4-D1 für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anhang 4-D2 für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche).

### 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 endpunkteübergreifende (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

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


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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie wird hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und der Publikation zur Studie.

Bewertung des Verzerrungspotenzials


Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene
Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene


Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.
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-Statements\(^3\) folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung des Studiendesigns und der -methodik für RCT folgt den Anforderungen des CONSORT-Statements. Hierfür werden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt, welche die folgenden Punkte abdecken:

- Studienziel .......................................................... Item 2b
- Studiendesign ....................................................... Items 3a, 3b
- Probanden/Patienten ............................................ Items 4a, 4b
- Interventionen ...................................................... Item 5
- Zielkriterien ......................................................... Items 6a, 6b
- Fallzahl ............................................................... Items 7a, 7b
- Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge .... Items 8a, 8b
- Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge.... Item 9
- Randomisierung, Durchführung .............................. Item 10
- Verblindung ......................................................... Items 11a, 11b
- Statistische Methoden .......................................... Items 12a, 12b


• Patientenfluss ........................................................................................................ Items 13a, 13b
• Aufnahme/Rekrutierung .................................................................................. Items 14a, 14b

Die entsprechenden Informationen sind in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien


Patientencharakteristika:

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie IMpassion130 wird die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression \( \geq 1\% \) aufweisen (PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3]), genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika betrachtet.

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

• Alter
• Altersgruppen
• Geschlecht
• Ethnische Zugehörigkeit
• Rasse
• Körpergewicht
• Körpergröße
• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

2) Krankheitscharakteristika
• Vorherige Taxantherapie (Stratifizationsfaktor; Prüfbogen [CRF = Case Report Form], Interactive Voice/Web Response System [IxRS])
• Vorhandensein von Lebermetastasen (Stratifizationsfaktor; CRF, IxRS)
• Hirnmetastasen
• Isolierte Lymphknotenbeteiligung
• Lungenmetastasen
• Knochenmetastasen
• Krankheitsstadium zu Studienbeginn
• Tumorlast (Anzahl der Krankheitslokalisationen)
• Vorherige Antrazyklintherapie
• Vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie
• Zeit von der letzten Operation bis zur Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder der metastasierten Erkrankung
• Zeit von der Erstdiagnose bis zum lokalen Rezidiv oder der metastasierten Erkrankung

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben


Das OS war ein ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Phase-III-Zulassungsstudie IMPassion130, die für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Das OS wurde als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.
Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurde zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem der Patient nachweislich noch am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, für die nach Studienbeginn (Baseline) keine weiteren Daten zum Gesamtüberleben vorlagen, wurde zum Datum der Randomisierung zensiert.

**Morbidität**

*Progressionsfreies Überleben*


PFS war neben dem OS der weitere ko-primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpassion130. Das PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression, bewertet durch den Prüfarzt (INV-PFS = Investigator-assessed PFS) gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung des PFS durch ein unabhängiges Bewertungskomitee.

*Tumoransprechen (objektive Ansprechrate und Dauer des objektiven Ansprechens)*


Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrate abgebildet werden,

Für Roche stellen sowohl das Tumoransprechen als auch die Dauer des Tumoransprechens eigenständige, patientenrelevante Endpunkte für die Morbidität dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus. [24-27]

Das Tumoransprechen wurde in der IMpassion130 mittels der sekundären Endpunkte ORR und DOR erhoben.

Objektive Ansprechrate


Alle randomisierten Patienten, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war (Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1), wurden in die Analyse eingeschlossen und bildeten die ORR-auswertbare Population (Response-evaluable Population). Eine Bestätigung der PR oder CR war nicht erforderlich. Patienten, die keine PR oder CR gemäß der RECIST v1.1 zeigten, und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung (post-baseline tumor assessment) durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet.

Dauer des objektiven Ansprechens


Patienten, die weder eine Krankheitsprogression erfuhren noch verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen einer CR oder PR keine weitere Tumorbeurteilung erfolgte, wurde der Patient zum
Zeitpunkt des ersten Auftretens einer CR oder PR zensiert. Wie zuvor beschrieben, war eine Bestätigung der vom Prüfarzt bewerteten PR oder CR nicht erforderlich.

**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23**

Sowohl die maligne fortgeschrittene Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung von Symptomen führen. In der palliativen Situation gilt es als Behandlungserfolg, wenn die Verschlechterung von Symptomen verzögert werden kann.


Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind dabei als klinisch relevant zu werten. [29, 31-34] Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA, der in seinen Beurteilungen eine minimale Differenz, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird (MID = Minimal Important Difference), von 10 Punkten akzeptiert. [35, 36]

**EORTC QLQ-C30**

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der symptomatischen Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. [37, 38] Das Instrument beinhaltet insgesamt 30 Fragen in Form von Multi-Item-Skalen wie auch Einzel-Items, die separat ausgewertet werden und in folgende Module untergliedert sind [37-39]:

1) Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (2 Items)
2) 5 Funktionsskalen: körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items), Rollenfunktion (2 Items)
3) 3 Symptomskalen: Fatigue (3 Items), Schmerz (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
4) 6 Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten.

Die Items unter Punkt 1 und 2 werden zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, die Items unter Punkt 3 und 4 für die Symptomatik (mit Ausnahme des Items Finanzielle Schwierigkeiten, da es sich hierbei nicht um ein klinisches Symptom handelt).

Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala

Folgende Skalae werden im vorliegenden Dossier zur Bewertung der Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt (Nummer der jeweiligen Frage [n]):

- Fatigue: Symptomskala bestehend aus 3 Fragen (Nr. 10, 12, 18)
- Übelkeit und Erbrechen: Symptomskala bestehend aus 2 Fragen (Nr. 14, 15)
- Schmerz: Symptomskala bestehend aus 2 Fragen (Nr. 9, 19)
- Dyspnoe: Einzelfrage (Nr. 8)
- Schlaflosigkeit: Einzelfrage (Nr. 11)
- Appetitverlust: Einzelfrage (Nr. 13)
- Verstopfung: Einzelfrage (Nr. 16)
- Diarrhoe: Einzelfrage (Nr. 17)

Für alle Symptomkale wird die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.

EORTC QLQ-BR23


Folgende Skalen werden im vorliegenden Dossier zur Bewertung der Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt:

- Nebenwirkungen der systemischen Therapie
- Symptome im Brustbereich
- Symptome im Armbereich
- Belastung durch Haarausfall

Für alle Symptomskalen wird die TTD der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.


Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Der EQ-5D-Index (berechnet mit 5 Fragen) misst die (präferenzbasierte) gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D misst den subjektiven Gesundheitsstatus einer Person. Die 5 Fragen und die VAS können unabhängig voneinander ausgefüllt werden. Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich die VAS herangezogen. Hierbei gibt der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich zwischen 0
(schlechtmöglichster Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) an. Sowohl die maligne fortgeschrittene Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands führen. In der palliativen Situation gilt es als Behandlungserfolg, wenn diese Verschlechterung verzögert werden kann.

Die EQ-5D-VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar und kommt daher häufig in onkologischen Studien zum Einsatz. [41] Sie wurde bereits in mehreren Nutzendossiers dargestellt und vom G-BA anerkannt und bewertet. [42, 43]

Für die EQ-5D-VAS wird die TTD (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.

In der TTE-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum zensiert. Für die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (Baseline) und mindestens einem Folgewert (post-Baseline) berücksichtigt (PRO-evaluable Population).

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23**

Sowohl die maligne fortgeschrittene Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der palliativen Situation gilt es als Behandlungserfolg, wenn die Verschlechterung der Lebensqualität verzögert werden kann.


Diese Anforderungen sind für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 erfüllt. Beide Fragebögen gelten als durch zahlreiche Validierungsstudien sehr gut validierte Instrumente und zählen zu den am häufigsten in onkologischen Studien eingesetzten und am

Wie zuvor beschrieben, erfassen die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 neben der Symptomatik auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet, der allgemeine Gesundheitszustand (GHS = Global Health Status)/die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = Health-Related Quality of Life) und die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Lebensqualität“. Entsprechend werden hierunter folgende Skalen berichtet (Nummer der jeweiligen Frage[n]):

- Globaler Gesundheitsstatus/HRQoL bestehend aus 2 Fragen (Nr. 29 und 30)
- Körperliche Funktion bestehend aus 5 Fragen (Nr. 1-5)
- Rollenfunktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 6 und 7)
- Emotionale Funktion bestehend aus 4 Fragen (Nr. 21-24)
- Kognitive Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 20 und 25)
- Soziale Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 26 und 27)

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 werden der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet, die funktionellen Aspekte der Kategorie „Lebensqualität“. Dementsprechend werden hier folgende Skalen berichtet:

- Körperbild
- Zukunftsperspektive
- Sexuelle Aktivität
- Freude an Sex

Für alle Skalen wird die TTD der jeweiligen Skala (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die HR für die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung um die MID als primär relevant betrachtet, wobei die Ereignisse über die gesamte Studiendauer hinweg betrachtet wurden.

In der TTE-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies,

Verträglichkeit


Es werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad 3-4 inkl. der separaten Darstellung der Grade 3 und 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE
- Ergänzende Darstellung: Patienten mit spezifischen UE
  - Patienten mit UE nach PT
    - Häufigste UE Grad 3-4, die bei ≥2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten
    - Häufigste SUE, die bei ≥1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten
    - UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten
  - Patienten mit AESI
Statistische Analyse


Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren, Arbeitseinschränkungen von Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) und vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) war ebenfalls ein Stratifikationsfaktor. Da die für das Dossier relevante Teilbevölkerung aber nur die Patienten umfasst, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen (PD-L1 IC+ Population [IC1/2/3]), wird dieser Faktor nicht in das Modell einbezogen.

Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen


Analyse patientenberichteter Endpunkte

Endpunkte mit validiertem oder etabliertem Schwellenwert, der ein klinisch relevantes Ansprechen darstellt (MID), wurden mittels Responderanalysen interpretiert. Maßgeblich war hierbei inhaltlich eine Verschlechterung des Zustands von mindestens der MID. Als
Verschlechterung gilt bei den Symptomskalen eine Erhöhung und bei den Funktionsskalen eine Reduktion der Scores. Es wurden TTE-Analysen nach den oben beschriebenen Methoden angefertigt.

*Analyse von Verträglichkeitsendpunkten*

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit oben beschriebenen TTE-Analysen ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines UE definierte hierbei ein Event.

Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des klinischen Prüfungsberichts (CSR = Clinical Study Report) bzw. des Berichts des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwerekategorie verwendet wird. Für die reinen Inzidenzen wird demgegenüber ein UE nur in der schwersten Kategorie gezählt.

*Analyse binärer Endpunkte*

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], Relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. [7] Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wurde für das relative Risiko angegeben.


*Methodik der Interaktionstestberechnung*

Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test und der zusätzlichen Option „coding = effect“ spezifiziert.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen


---

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird deshalb auf die Darstellung und Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen


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


Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben, der objektiven Ansprechrate sowie der Dauer des objektiven Ansprechens

Für die Prüfarzt-bewerteten Ergebnisse des PFS, der ORR sowie der DOR werden zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse als Sensitivitätsanalysen die IRC-bewerteten Ergebnisse dargestellt. Für die Operationalisierung wird auf Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.2 verwiesen. Für diese Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren


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


Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo mit nab-Paclitaxel zu erhalten, wurden für das vorliegende Dossier Subgruppen gemäß folgenden Kriterien untersucht:

Für alle Hauptanalysen der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen für die nach SGB V relevanten Subgruppen durchgeführt (Tabelle 4-9). Dies beinhaltet grundsätzlich die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte.
Brustkrebs kommt bei Männern nur selten vor (etwa 1 % aller Brustkrebsneuigeneins). [48] In der Zulassungspopulation für das hier vorliegende Anwendungsgebiet (PD-L1 I+ Population) betrug der Anteil männlicher Patienten 0,3 % (n = 1). Deshalb wird auf die Darstellung der Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht verzichtet.

Für die Wirksamkeitsendpunkte werden zusätzlich Subgruppenanalysen zu den Stratifikationsfaktoren dargestellt. In der Studie IMPassion130 waren dies Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorherige Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3).

Da im Dossier entsprechend der Zulassung nur die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen (IC1/2/3), dargestellt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden für den Stratifikationsfaktor PD-L1-Status keine Subgruppenanalysen dargestellt.

ECOG-PS und Tumorlast gelten als wichtige Indikatoren für die Krankheitsschwere und wurden daher als Subgruppen ausgewählt.
Tabelle 4-9: Übersicht über die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>Subgruppen</th>
<th>Wirksamkeit(^a) (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)</th>
<th>Verträglichkeit(^b)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Altersgruppe (in Jahren)</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>18-40</td>
<td>x</td>
<td>x</td>
</tr>
<tr>
<td>41-64</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>≥ 65</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Krankheitsschwere – ECOG-PS</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>x</td>
<td>x</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Krankheitsschwere – Tumorlast (Anzahl der Tumorlokalisationen)</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0-3</td>
<td>x</td>
<td>x</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Geografische Region</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Europa</td>
<td>x</td>
<td>x</td>
</tr>
<tr>
<td>Nordamerika</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Asien &amp; Australien</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lateinamerika</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Vorhandensein von Lebermetastasen</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>x</td>
<td>n.d.</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Vorherige Taxantherapie</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>x</td>
<td>n.d.</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^a\): OS, PFS, Tumoransprechen (ORR, DOR), Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D-VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

\(^b\): Patienten mit UE, Patienten mit UE Grad 3-4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5, Patienten mit SUE, Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

**Alter**

Laut Fachinformation ist Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Anwendung bei erwachsenen Patienten indiziert. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten.


**Krankheitsschwere – ECOG-PS**


**Krankheitsschwere – Tumorlast**

Die Subgruppe Tumorlast wird nach der Anzahl der Tumorlokalisationen in 0-3 und > 3 aufgeteilt und stellt zusätzlich zum ECOG-PS eine Subgruppe zur Krankheitsschwere dar. Patienten mit hoher Tumorlast haben einen wesentlich ungünstigeren Krankheitsverlauf. [55]

**Geografische Region**

• Indikation – Bestimmte Indikationen (die International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E9 nennt hier explizit die Onkologie [Mortalitätsstudien]).

• Zentren – Hoher Anteil kleiner Zentren (d. h. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte.

• Länder – Ist der Anteil der kleinen Zentren/Länder im Sinne von wenigen Patienten hoch, so macht ein Fokus auf diese keinen Sinn (ICH E9). Dies gilt insbesondere in bestimmten Indikationen, in denen es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass der Zentreneneffekt Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. Die ICH E9 erwähnt hier beispielhaft Mortalitätsstudien.


Deshalb wurde in der vorliegenden Studie ein Pooling auf Ebene der geografischen Region durchgeführt, da (i) viele kleine Zentren eingeschlossen wurden und (ii) eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist.

Tabelle 4-10: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten pro Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kategorie</th>
<th>Zentrum</th>
<th>Land</th>
<th>Region</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>n</td>
<td>%</td>
<td>% rand. Pat.</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>168</td>
<td>100,0</td>
<td>100,0</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt; 10 Pat./Arm</td>
<td>168</td>
<td>100,0</td>
<td>100,0</td>
</tr>
<tr>
<td>≥ 10 Pat./Arm</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

n: Anzahl der jeweiligen Einheit (Zentrum, Land, Region); Pat.: Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); rand.: randomisiert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Aus Tabelle 4-10 wird ersichtlich, dass erst die Ebene Region robuste Daten liefert. Hier haben alle Regionen ≥ 10 Patienten/Arm. Auf Länderebene überwiegt die Anzahl mit < 10 Patienten/Arm, auf Zentrumsebene gibt es kein einziges Zentrum mit ≥ 10 Patienten/Arm.

Es bleibt festzuhalten, dass in Fällen mit vielen kleinen Zentren (Ländern) und zu erwartendem geringem Einfluss auf die Behandlungseffekte, die ICH E9 explizit vorschlägt, die einzelnen Zentren/Länder zu poolen.

**Vorhandensein von Lebermetastasen**


**Vorherige Taxantherapie**


**Methodik der Selektion relevanter Subgruppen**

Für alle Wirksamkeitsendpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) wurden Subgruppenanalysen zu allen Merkmalen durchgeführt. Für die Verträglichkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen zu allen SGB V-relevanten Subgruppen durchgeführt.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert ≥ 0,05, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. Ist der p-Wert < 0,05, werden die Ergebnisse separat für jede Kategorie der Subgruppe berichtet. Die Darstellung erfolgt analog zur Darstellung der Endpunktergebnisse. Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests wird nicht vorgenommen.

Die Darstellung der Interaktionen erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.2.
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche


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

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

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.**

Es wurde eine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Da in dieser keine relevante RCT identifiziert werden konnte, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1.1). Es wird deshalb auf die Darstellung und Beschreibung der Methodik eines indirekten Vergleiches verzichtet. In die betreffenden Abschnitte wird „Nicht zutreffend“ eingetragen.
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 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Zulassungsstudie (ja/nein)</th>
<th>Sponsor (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Therapicarme</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion131 MO39196 NCT03125902 EudraCT No: 2016-004024-29</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>laufend</td>
<td>Beginn 08/2017 bis voraussichtlich 06/2021</td>
<td>A: Atezolizumab + Paclitaxel vs. B: Placebo + Paclitaxel</td>
</tr>
<tr>
<td>IMpassion132 MO39193 NCT03371017 EudraCT No: 2016-005119-42</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>laufend</td>
<td>Beginn 01/2018 bis voraussichtlich 01/2021</td>
<td>A: Atezolizumab + Gemcitabin/Carboplatin oder Capecitabin vs. B: Placebo + Gemcitabin/Carboplatin oder Capecitabin</td>
</tr>
<tr>
<td>VICC BRE 15136 NCT03206203</td>
<td>nein</td>
<td>nein*</td>
<td>laufend</td>
<td>Beginn 07/2017 bis voraussichtlich 02/2022</td>
<td>A: Carboplatin + Atezolizumab vs. B: Carboplatin</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Für die Auswahl der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, können die folgenden Gründe angeführt werden:

- **ALICE**
  - Studienstatus: laufend
  - Therapiearme:
    - A: Placebo + peg. liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid
    - B: Atezolizumab + peg. liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid
  - Die Studie ist finanzierungsabhängig. Der Beginn der Studiendauer wurde verlängert. Die Studiendauer betrug 06/2017 bis voraussichtlich 03/2024.
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion131</td>
<td>A2, falsche Intervention.</td>
</tr>
<tr>
<td>MO39196</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT03125902</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2016-004024-29</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>IMpassion132</td>
<td>A2, falsche Intervention.</td>
</tr>
<tr>
<td>MO39193</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT03371017</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2016-005119-42</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Triple-B</td>
<td>A2, falsche Intervention.</td>
</tr>
<tr>
<td>M13TNB</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT01898117</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2013-001484-23</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COLET</td>
<td>A2, falsche Intervention.</td>
</tr>
<tr>
<td>WO29479</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT02322814</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2014-002230-32</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VICC BRE 15136</td>
<td>A2, falsche Intervention.</td>
</tr>
<tr>
<td>NCT03206203</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ALICE</td>
<td>A2, falsche Intervention.</td>
</tr>
<tr>
<td>ML39079</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT03164993</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

A: Ausschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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


Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 149 Treffer einem Screeningprozess (Abbildung 1) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert wurden. Insgesamt 3 Treffer wurden im Volltext begutachtet und durch beide Reviewer als relevant eingestuft (Registereinträge zur Studie IMpassion130 und Vollpublikation [62-64]).
Abbildung 1: 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 Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) 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 Ausschlussgrundes in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate*)</th>
<th>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)</th>
<th>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>WO29522 NCT02425891 EudraCT No: 2014-005490-37 JPRN-JapicCTI-163282</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>laufend</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 Recherche in den Studienregistern wurde am 16.07.2019 für alle Register durchgeführt.

### 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.


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studienkategorie</th>
<th>verfügbare Quellen(^a)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)</td>
<td>gesponserte Studie(^b) (ja/nein)</td>
</tr>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>WO29522</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT02425891</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2014-005490-37</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>JPRN-JapicCTI-163282</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^a\): Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

\(^b\): Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

\(^c\): Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

**RCT:** Randomisierte kontrollierte Studie
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.
### Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studiendesign</th>
<th>Population</th>
<th>Interventions (Zahl der randomisierten Patienten)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Ort und Zeitraum der Durchführung</th>
<th>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</th>
</tr>
</thead>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studien- design</th>
<th>Population</th>
<th>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Ort und Zeitraum der Durchführung</th>
<th>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</th>
</tr>
</thead>
</table>


*Atezolizumab (Tecentriq®)*
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>Behandlung in 28-tägigen Zyklen: 840 mg Atezolizumab intravenös an Tag 1 und 15</td>
<td>Behandlung in 28-tägigen Zyklen: Placebo analog Atezolizumab an Tag 1 und 15</td>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm Behandlung in 28-tägigen Zyklen: 840 mg Atezolizumab intravenös an Tag 1 und 15, keine Prämedikation vor erster Applikation erlaubt, nach Zyklus 1 Tag 1 Prämedikation mit Antihistaminika möglich, Dosisanpassungen nicht zulässig</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel intravenös an Tag 1, 8, 15</td>
<td>100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel intravenös an Tag 1, 8, 15</td>
<td>100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel intravenös an Tag 1, 8, 15, Dosisanpassungen möglich</td>
</tr>
</tbody>
</table>

In beiden Armen: Behandlung bis zur Krankheitsprogression (RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität

Bleibt eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität aus, wird nab-Paclitaxel für mindestens 6 Zyklen verabreicht. Eine maximale Anzahl an Zyklen wird nicht vorgegeben.

KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Seite 91 von 506
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Alter (Jahre)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Alter (Jahre)</th>
<th>N 185</th>
<th>N 184</th>
<th>N 369</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Mittelwert (SD)</td>
<td>53,7 (12,9)</td>
<td>53,6 (12,0)</td>
<td>53,6 (12,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Median</td>
<td>53,0</td>
<td>53,0</td>
<td>53,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Min-Max</td>
<td>26-82</td>
<td>28-85</td>
<td>26-85</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Altersgruppen (Jahre) (Anzahl [%])**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Altersgruppe (Jahre)</th>
<th>N 185</th>
<th>N 184</th>
<th>N 369</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>18-40</td>
<td>31 (16,8)</td>
<td>24 (13,0)</td>
<td>55 (14,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>41-64</td>
<td>111 (60,0)</td>
<td>117 (63,6)</td>
<td>228 (61,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>≥ 65</td>
<td>43 (23,2)</td>
<td>43 (23,4)</td>
<td>86 (23,3)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Geschlecht (Anzahl [%])**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Geschlecht</th>
<th>N 185</th>
<th>N 184</th>
<th>N 369</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Männlich</td>
<td>1 (0,5)</td>
<td>0</td>
<td>1 (0,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Weiblich</td>
<td>184 (99,5)</td>
<td>184 (100)</td>
<td>368 (99,7)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ethnische Zugehörigkeit</th>
<th>N 185</th>
<th>N 184</th>
<th>N 369</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hispanisch oder Lateinamerikanisch</td>
<td>29 (15,7)</td>
<td>31 (16,8)</td>
<td>60 (16,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch</td>
<td>145 (78,4)</td>
<td>142 (77,2)</td>
<td>287 (77,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nicht spezifiziert</td>
<td>5 (2,7)</td>
<td>7 (3,8)</td>
<td>12 (3,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unbekannt</td>
<td>6 (3,2)</td>
<td>4 (2,2)</td>
<td>10 (2,7)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Rasse (Anzahl [%])**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Rasse</th>
<th>N 185</th>
<th>N 184</th>
<th>N 369</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Weiß</td>
<td>125 (67,6)</td>
<td>129 (70,1)</td>
<td>254 (68,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Asiatisch</td>
<td>38 (20,5)</td>
<td>28 (15,2)</td>
<td>66 (17,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwarz oder afro-amerikanisch</td>
<td>9 (4,9)</td>
<td>14 (7,6)</td>
<td>23 (6,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Indianisch oder alaskisch</td>
<td>8 (4,3)</td>
<td>9 (4,9)</td>
<td>17 (4,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nicht spezifiziert</td>
<td>5 (2,7)</td>
<td>4 (2,2)</td>
<td>9 (2,4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Körpergewicht (zu Studienbeginn) (in kg)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Körpergewicht (zu Studienbeginn) (in kg)</th>
<th>N 182</th>
<th>N 181</th>
<th>N 363</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Mittelwert (SD)</td>
<td>70,7 (17,4)</td>
<td>70,2 (17,5)</td>
<td>70,4 (17,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Median</td>
<td>68,2</td>
<td>66,4</td>
<td>67,9</td>
</tr>
<tr>
<td>Min-Max</td>
<td>37,9-133,8</td>
<td>39,4-145,6</td>
<td>37,9-145,6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
### Körpergröße (in cm)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>177</td>
<td>174</td>
<td>351</td>
</tr>
<tr>
<td>Mittelwert (SD)</td>
<td>161,2 (7,7)</td>
<td>161,4 (7,7)</td>
<td>161,3 (7,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Median</td>
<td>161,0</td>
<td>161,0</td>
<td>161,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Min-Max</td>
<td>142,0-182,0</td>
<td>141,9-180,3</td>
<td>141,9-182,0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### ECOG-PS (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>107 (57,8)</td>
<td>112 (60,9)</td>
<td>219 (59,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>77 (41,6)</td>
<td>72 (39,1)</td>
<td>149 (40,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>1 (0,5)</td>
<td>0</td>
<td>1 (0,3)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Vorherige Taxantherapie\(^a\) (CRF) (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>96 (51,9)</td>
<td>94 (51,1)</td>
<td>190 (51,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>89 (48,1)</td>
<td>90 (48,9)</td>
<td>179 (48,5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Vorherige Taxantherapie\(^a\) (IxRS)\(^b\) (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>96 (51,9)</td>
<td>97 (52,7)</td>
<td>193 (52,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>89 (48,1)</td>
<td>87 (47,3)</td>
<td>176 (47,7)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Vorhandensein von Lebermetastasen (CRF) (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>44 (23,8)</td>
<td>39 (21,2)</td>
<td>83 (22,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>141 (76,2)</td>
<td>145 (78,8)</td>
<td>286 (77,5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Vorhandensein von Lebermetastasen (IxRS)\(^b\) (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>42 (22,7)</td>
<td>41 (22,3)</td>
<td>83 (22,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>143 (77,3)</td>
<td>143 (77,7)</td>
<td>286 (77,5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Hirnmetastasen\(^c\) (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>15 (8,1)</td>
<td>11 (6,0)</td>
<td>26 (7,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>170 (91,9)</td>
<td>173 (94,0)</td>
<td>343 (93,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Isolierte Lymphknotenbeteiligung (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>183</td>
<td>368</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>18 (9,7)</td>
<td>13 (7,1)</td>
<td>31 (8,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>167 (90,3)</td>
<td>170 (92,9)</td>
<td>337 (91,6)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Lungenmetastasen (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>86 (46,5)</td>
<td>98 (53,3)</td>
<td>184 (49,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>99 (53,5)</td>
<td>86 (46,7)</td>
<td>185 (50,1)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Knochenmetastasen (Anzahl [%])

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>54 (29,2)</td>
<td>49 (26,6)</td>
<td>103 (27,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>131 (70,8)</td>
<td>135 (73,4)</td>
<td>266 (72,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel</td>
<td>Total</td>
</tr>
<tr>
<td>-------------</td>
<td>-----------------------------</td>
<td>--------------------------</td>
<td>-------</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Krankheitsstadium zu Studienbeginn (Anzahl [%])</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>183</td>
<td>368</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal fortgeschritten nicht resezierbar</td>
<td>23 (12,4)</td>
<td>24 (13,1)</td>
<td>47 (12,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Metastasiert</td>
<td>162 (87,6)</td>
<td>159 (86,9)</td>
<td>321 (87,2)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Tumorlast (Anzahl der Krankheitslokalisationen)</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>183</td>
<td>368</td>
</tr>
<tr>
<td>0-3</td>
<td>149 (80,5)</td>
<td>140 (76,5)</td>
<td>289 (78,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;3</td>
<td>36 (19,5)</td>
<td>43 (23,5)</td>
<td>79 (21,5)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Vorherige Antrazyklintherapie(a) (Anzahl [%])</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>109 (58,9)</td>
<td>101 (54,9)</td>
<td>210 (56,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>76 (41,1)</td>
<td>83 (45,1)</td>
<td>159 (43,1)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>184</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>125 (67,6)</td>
<td>117 (63,6)</td>
<td>242 (65,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>60 (32,4)</td>
<td>67 (36,4)</td>
<td>127 (34,4)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Zeit von der letzten Operation bis zur Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder der metastasierten Erkrankung</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>n</td>
<td>130</td>
<td>119</td>
<td>249</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;24 Monate</td>
<td>69 (53,1)</td>
<td>70 (58,8)</td>
<td>139 (55,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>≥24 Monate</td>
<td>61 (46,9)</td>
<td>49 (41,2)</td>
<td>110 (44,2)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Zeit von der Erstdiagnose bis zum lokalen Rezidiv oder der metastasierten Erkrankung [Jahre]</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>n</td>
<td>185</td>
<td>183</td>
<td>368</td>
</tr>
<tr>
<td>Mittelwert (SD)</td>
<td>2,35 (2,85)</td>
<td>2,20 (2,85)</td>
<td>2,27 (2,85)</td>
</tr>
<tr>
<td>Median</td>
<td>1,72</td>
<td>1,60</td>
<td>1,70</td>
</tr>
<tr>
<td>Min-Max</td>
<td>0,0-15,9</td>
<td>0,0-22,9</td>
<td>0,0-22,9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Patienten durften keine vorhergehende Chemotherapie oder gezielte systemische Therapie für den inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC erhalten haben.

CRF: Prüfbogen; CT: Computertomografie; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; Max: Maximum; Min: Minimum; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNBC: Triple-negative Brustkrebs
Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

**Studiendesign**


Es wurden 902 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (451 Patienten) bzw. den Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (451 Patienten) der Studie (Abbildung 2). Hierbei wurde eine Stratifizierung nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) vorgenommen. Der erste Patient wurde am 23.06.2015 randomisiert. Der letzte Patient wurde am 24.05.2017 randomisiert.
Studienziel und Endpunkte

Das primäre Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel anhand der ko-primären Endpunkte PFS (Prüfarzt-bewertet gemäß RECIST v1.1) und OS für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population (PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % [IC1/2/3]).

Sekundäre Studienziele waren die Bewertung von (Gesamtpopulation und PD-L1 IC+):

- ORR (Prüfarzt-bewertet, RECIST v1.1)
- DOR (Prüfarzt-bewertet, RECIST v1.1)
Weitere sekundäre Endpunkte bzw. patientenrelevante exploratorische Endpunkte waren (Gesamtpopulation und PD-L1 IC+):

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)
- Generische Lebensqualität (EQ-5D-5L)

Desweiteren wurden die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

**Datenschnitte**


Die Ergebnisse zum PFS und zum Tumoransprechen des 2. Datenschnitts vom 02.01.2019 werden im Dossier ergänzend zur präspezifizierten Primäranalyse dargestellt.

Eine Analyse der Verträglichkeitsendpunkte für die 2. Analyse des OS wurde nicht durchgeführt, da dieser Datenschnitt nur 4 Monate nach dem FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate erfolgt ist und die Ergebnisse des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates konsistent zu denen des 1. Datenschnitts waren, der 4,5 Monate vor dem Sicherheitsupdate erfolgte (Tabelle 4-84 in Anhang 4-G). [70, 72]

Für das FDA 3 Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018 wurde eine vollständige Verträglichkeitsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse stellen die aktuellen verfügbaren zur Verträglichkeit dar und werden daher für das vorliegende Dossier herangezogen.
In Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 wird ein Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte und der jeweiligen Analysezeitpunkte der Studie IMpassion130 gegeben. Die Ergebnisse der jeweiligen Hauptanalyse werden zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen. Alle weiteren Analysen stellen ergänzende Analysen dar und werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-19: Überblick über die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte und Datenschnitte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anzahl Patienten N</td>
<td>369</td>
<td>369</td>
</tr>
<tr>
<td>OS</td>
<td>Ergänzende Analyse(^\text{a})</td>
<td>Hauptanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td>PFS</td>
<td>Hauptanalyse</td>
<td>Ergänzende Analyse(^\text{a})</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumoransprechen (ORR, DOR)</td>
<td>Hauptanalyse</td>
<td>Ergänzende Analyse(^\text{a})</td>
</tr>
<tr>
<td>PRO</td>
<td>Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)</td>
<td>Hauptanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesundheitsstatus (EQ-5D-VAS)</td>
<td>n.d.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23))</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^{a}\): Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-20: Überblick über die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte des FDA 3-Monate Sicherheitsupdates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>PD-L1 IC+ Safety-Population</th>
<th>FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anzahl Patienten N</td>
<td>366</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
<td>Hauptanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE nach Preferred Terms</td>
<td>Ergänzende Analyse¹</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE von speziellem Interesse</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

**Studienphasen**

Die Studie bestand aus einer Screening-, einer Behandlungs- sowie einer Nachbeobachtungsphase.

**Screeningphase**: Die Screeningphase dauerte von Tag -28 bis Tag -1 vor Studienbeginn.

**Behandlungsphase**: Die Behandlungsphase begann mit dem ersten Tag, an dem die Patienten die Studienmedikation erhielten. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologisch dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod, je nachdem, welches Ereignis als erstes auftrat.

**Nachbeobachtungsphase (survival Follow-up)**: Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle Patienten hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit und Folgetherapien weiterbeobachtet (Kontrolle alle 3 Monate).

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 17.04.2018 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtpopulation im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 13,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 12,5 Monate. In der PD-L1 IC+...
Population lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 13,1 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 11,8 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtpopulation im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 18,5 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 17,5 Monate. In der PD-L1 IC+ Population lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 19,4 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 15,7 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

**Studienmedikation**


Nach Entblindung der Studie, die nach Empfehlung des iDMC basierend auf den Ergebnissen der Primäranalyse des PFS erfolgt ist (Datenschnitt vom 17.04.2018), war ein Wechsel aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm erlaubt für Patienten, die noch keine Krankheitsprogression hatten, keine andere systemische Therapie begonnen hatten und die weiterhin gemäß der sicherheitsbezogenen Kriterien für die Studie geeignet waren. [71] Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 war ein Patient in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm gewechselt. Dieser gehörte aber nicht der für das vorliegende Dossier relevanten Zulassungs population der PD-L1 IC+ Patienten, sondern der PD-L1 IC- Population (PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen < 1 % [entspricht IC0]) an.

**Analysepopulationen**

Folgende Analysepopulationen waren für die Studie definiert:

**Gesamtpopulation**

Die *Intention-to-Treat (ITT)-Population* ist die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben. Patienten werden in dem Studienarm ausgewertet, zu dem sie per Randomisierung zugeteilt wurden.
**ITT-Population:**

- 1. und 2. Datenschnitt: N = 902
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 451
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 451

Die **Safety-Population** ist die Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo). Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah.

**Safety-Population:**


- 1. Datenschnitt: N = 890
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 452
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 438

Bis zum FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate erhielt ein weiterer Patient fälschlicherweise Atezolizumab und wurde somit dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet.

- FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate: N = 890
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 453
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 437

**Die Response-evaluable-Population** umfasst die Patienten der ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn:

Prüfarzt-bewertet:

- 1. und 2. Datenschnitt N = 899
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 450
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 449
IRC-bewertet:

- 1. Datenschnitt N = 810
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 411
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 399
- 2. Datenschnitt N = 809
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 410
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 399

Die **DOR-evaluable Population** ist die Population mit einem objektiven Ansprechen:

Prüfarzt-bewertet

- 1. Datenschnitt N = 458
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 252
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 206
- 2. Datenschnitt (N = 457)
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 252
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 205

IRC-bewertet:

- 1. Datenschnitt (N = 443)
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 259
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 184
- 2. Datenschnitt (N = 442)
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 257
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 185
Die **PRO-evaluable Population** umfasst die Patienten der ITT-Population mit einer Bewertung der PRO zu Baseline und mindestens einer Folgebewertung.

- 1. Datenschnitt
  - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (N = 800)
    - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 403
    - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 397
  - EQ-5D (N = 766)
    - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 387
    - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 379

Zusätzlich wurde die **Pharmacokinetic-evaluable-Population** definiert, die jedoch für das vorliegende Dossier keine Relevanz hat.

**PD-L1 IC+ Population**

Für das vorliegende Dossier wird nur die Zulassungspopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % auf Immunzellen aufweisen (**PD-L1 IC+ Population, IC1/2/3**), als relevante Analysepopulation dargestellt.

Die Analysepopulationen dazu sind wie folgt:

**ITT-Population:**

- 1. und 2. Datenschnitt: N = 369
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 185
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 184

**Safety-Population:**

Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm bekamen bis zum 1. Datenschnitt 2 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. 2 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 1 Patient im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten keine Studienmedikation. Bis zum FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate gab es keine weiteren Änderungen.
1. Datenschnitt und FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate: N = 366
   - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 185
   - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 181

Response-evaluable Population:

Prüfarzt-bewertet

1. und 2. Datenschnitt: N = 368
   - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 185
   - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 183

IRC-bewertet:

1. Datenschnitt (N = 336)
   - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 168
   - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 168

2. Datenschnitt (N = 337)
   - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 169
   - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 168

DOR-evaluable Population:

Prüfarzt-bewertet

1. Datenschnitt: N = 187
   - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 109
   - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 78

2. Datenschnitt: N = 186
   - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 109
   - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 77
IRC-bewertet:

- 1. und 2. Datenschnitt (N = 186)
  - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 112
  - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 74

**PRO-evaluable Population:**

- 1. Datenschnitt
  - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23: N = 322
    - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 164
    - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 158
  - EQ-5D: N = 312
    - Atezolizumab + nab-Paclitaxel: N = 161
    - Placebo + nab-Paclitaxel: N = 151
Patientenfluss

Nachfolgend ist die Verteilung der Patienten auf die Studienarme sowie im Studienverlauf für die PD-L1 IC+ Population (Zulassungspopulation) dargestellt. Der Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie findet sich in sich in Anhang 4-E.

Abbildung 3: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, PD-L1 IC+ Population, 1. Datenschnitt vom 17.04.2018

ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)

* Bekken irgendeine Menge der Studienbehandlung (Placebo, Atezolizumab oder nab-Paclitaxel). Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm erhielten 2 Patienten falschlicherweise Atezolizumab. Dies ergibt eine Safety-Population von 181 Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und 185 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm

b Placebo oder Atezolizumab

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 17.04.2018 (736 PFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation bzw. 295 in der PD-L1 IC+ Population) hatten weniger Patienten der PD-L1 IC+ Population im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm im Vergleich zum Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Behandlung mit Atezolizumab oder Placebo abgebrochen (150 Patienten [81,1 %] vs. 162 Patienten [88,0 %]). Hauptgrund für den Behandlungsabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression (83,3 % vs.

Abb. 4: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, PD-L1 IC+ Population, 2. Datenschnitt vom 02.01.2019/FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018

ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)
85,2 %). Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel abgebrochen hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (92,9 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (87,0 %). Die häufigsten Gründe für das Abbrechen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 76,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 67,1 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 8,2 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 22,4 %).

Auch die Studie brachen weniger Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm als aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm ab (74 Patienten [40,0 %] vs. 101 Patienten [54,9 %]). Hauptgrund für den Studienabbruch war in beiden Studienarmen der Tod (83,8 % vs. 87,1 %). Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren noch 33 Patienten (17,8 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 21 Patienten (11,4 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm unter Behandlung mit Atezolizumab oder Placebo. Noch unter Behandlung mit nab-Paclitaxel waren 22 Patienten (11,9 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 12 Patienten (6,5 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 (534 OS-Ereignisse in der Gesamtpopulation bzw. 204 in der PD-L1 IC+ Population) hatten weniger Patienten der PD-L1 IC+ Population im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm im Vergleich zum Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Behandlung mit Atezolizumab oder Placebo abgebrochen (161 Patienten [87,0 %] vs. 183 Patienten [99,5 %]). Hauptgrund für den Behandlungsabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression (82,6 % vs. 78,1 %). Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel abgebrochen hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (96,2 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (93,5 %). Die häufigsten Gründe für das Abbrechen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 74,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 65,9 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 7,9 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 23,1 %).

Auch die Studie brachen weniger Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm als aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm ab (102 Patienten [55,1 %] vs. 123 Patienten [66,8 %]). Hauptgrund für den Studienabbruch war jeweils der Tod (88,2 % vs. 88,6 %). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren noch 22 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm unter Behandlung mit Atezolizumab und kein Patient im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm wurde noch mit Placebo behandelt. Noch unter Behandlung mit nab-Paclitaxel waren 10 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 6 Patienten (3,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

**Patientencharakteristika der PD-L1 IC+ Population (Zulassungspopulation)**

Patienten der PD-L1 IC+ Population der Studie IMpassion130 hatten folgende Merkmale zu Studienbeginn: Sie waren im Median 53 Jahre alt, fast alle Patienten waren weiblich (99,7 %) und die Mehrzahl war weiß (68,8 %). Im Median waren die Patienten 161 cm groß und 67,9 kg schwer. Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 (59,3 %) oder 1 (40,4 %) und nur ein Patient einen ECOG-PS von 2 (0,3%).

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
12,8 % der Patienten waren im nicht resezierbar lokal fortgeschritten Krankheitsstadium und 87,2 % der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium. 78,5 % der Patienten wiesen 0-3 Krankheitslokalisationen und 21,5 % mehr als 3 Krankheitslokalisationen auf. Bei der Hälfte der Patienten lagen Lungenmetastasen (49,9 %), bei rund einem Viertel Knochenmetastasen (27,9 %) oder Lebermetastasen (22,5 %) und nur bei einem kleinen Teil Hirnmetastasen (7,0 %) vor. Etwa 2/3 der Patienten erhielten eine vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie (65,6 %). Rund die Hälfte aller Patienten erhielt ein Taxan (51,5 %) und/oder ein Anthrazyklin (56,9 %). Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum lokalen Rezidiv oder zur metastasierten Erkrankung betrug im Median 1,7 Jahre.

Grundsätzlich sind die demografischen und allgemeinen Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das gilt auch für die krankheitsspezifischen Charakteristika (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18).

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**


Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie als auch auf krankheitsspezifische Kriterien sowie auf behandlungsbezogene Aspekte bewertet.

Das relevante Kollektiv der vorgelegten Studie IMpassion130 beruht größtenteils auf Daten weißer Patienten (68,8 %) und ist somit zu einem überwiegenden Prozentsatz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.


Mit einem durchschnittlichen Alter von 53,6 Jahren (Median: 53,0 Jahre; Min-Max: 26-85 Jahre) sind die Patienten in der PD-L1 IC+ Population der Studie IMpassion130 nur wenige Jahre jünger als Patienten mit fortgeschrittenem TNBC aus einer Analyse mit Krebsregisterdaten aus dem Tumorregister München (TRM) von 32,450 Patienten (58,3 Jahre; SD 15,0). Eine Zusatzauswertung des Tumorregisters Mammakarzinom zu

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in der Studie IMpassion130 anhand des ECOG-PS erfasst. Die eingeschlossenen Patienten der PD-L1 IC+ Population wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 (59,3 % bzw. 40,4 %), bzw. 1 Patient einen ECOG-PS von 2 (0,3 %) auf. Ein ECOG-PS von 0 entspricht einer normalen, uneingeschränkten körperlichen Aktivität, ein ECOG-PS von 1 einer mäßig eingeschränkten körperlichen Aktivität und Arbeitsfähigkeit, ohne Bettlägerigkeit. Unter Berücksichtigung der Patienten mit bekanntem ECOG-PS im Tumorregister Mammakarzinom haben 58,1 % der TNBC-Patienten in der 1. palliativen Therapielinie einen ECOG-PS von 0 und 34,6 % einen ECOG-PS von 1. Dies korrespondiert somit gut mit der Verteilung in der IMpassion130. [74] Auch die Daten aus der MMF-Patientendokumentation stützen diese Erkenntnis: hier weisen 54,9 % der dokumentierten Patientinnen einen ECOG-PS von 0 und 40,1 % einen ECOG-PS von 1 auf. [75]

Die Metastasenverteilung in Leber (26,8 %), Lunge (34,2 %), Gehirn (4,5 %) und Knochen (29,4 %) der TNBC-Patienten aus dem Tumorregister Mammakarzinom war mit der Metastasenverteilung in der PD-L1 IC+ Population der IMpassion130 insgesamt ebenfalls hinreichend vergleichbar (Leber: 22,5 %; Lunge: 49,9 %; Gehirn: 7,0 %; Knochen: 27,9 %). [74] Dies stimmt weitestgehend auch mit der Metastasenverteilung aus der MMF-Patientendokumentation überein. [75]

In der PD-L1 IC+ Population der Studie IMpassion130 haben 65,6 % der Patienten eine vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten. Gemäß dem MMF Therapiemonitor Mammakarzinom erhielt ein vergleichbarer Anteil von 57,5 % eine systemische (neo-)adjuvante Vortherapie. Betrachtet man die Art der Vortherapien der TNBC-Patienten, so hatten hier 53,8 % eine Vorbehandlung mit Taxanen und 52,2 % mit Anthrazyklinen. Diese Verteilung entspricht sehr gut der Verteilung in der PD-L1 IC+ Population der IMpassion130: 51,5 % hatten eine Vorbehandlung mit Taxanen, 56,9 % eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen. [75]

Zusammenfassend entspricht die PD-L1 IC+ Population der IMpassion130 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch
bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS, vorheriger systemischer Therapie (darunter Taxane sowie Anthrazykline) und Metastasenlokalisation weitestgehend dem deutschen Versorgungskontext von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC.

4.3.1.2 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 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz</th>
<th>Verdeckung der Gruppenzuteilung</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.


Die Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel oder mit Placebo + nab-Paclitaxel zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3).

Durch die Stratifizierung nach PD-L1-Status ist sichergestellt, dass auch nach der Reduktion auf die Zulassungspopulation der Patienten mit PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3) eine adäquate Randomisierung besteht.

Die Studie war doppelblind.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.
### 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 4-22: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Mortalität</th>
<th>Morbidität</th>
<th>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</th>
<th>Verträglichkeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>OS</td>
<td>PFS</td>
<td>HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30</td>
<td>Patienten mit UE</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Tumoransprechen (ORR, DOR)</td>
<td>HRQoL anhand des EORTC QLQ-BR23</td>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</td>
<td></td>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23</td>
<td></td>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS</td>
<td></td>
<td>Patienten mit schwerwiegenden UE</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td><em>Patienten mit UE nach Preferred Terms¹</em></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td><em>Patienten mit UE von speziellem Interesse⁰</em></td>
</tr>
</tbody>
</table>


4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT


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. ajustiert 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Endpunkterheber</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.


Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) stratifiziert, sodass die Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen war. Alle randomisierten Patienten der relevanten Zulassungspopulation (PD-L1 IC+: N = 369) wurden in die Analyse des OS eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebenden Patienten wurden adäquat zensiert.


Nach Entblindung der Studie, die nach Empfehlung des iDMC basierend auf den Ergebnissen der Primäranalyse des PFS erfolgt ist (Datenschnitt vom 17.04.2018), war ein Wechsel aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm erlaubt für Patienten, die noch keine Krankheitsprogression hatten, keine andere systemische Therapie
begonnen hatten und die weiterhin gemäß der sicherheitsbezogenen Kriterien für die Studie geeignet waren. [71] Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 02.01.2019 war kein Patient der PD-L1 IC+ Population in den Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm gewechselt.

Die Anzahl der Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, war in beiden Armen ausgeglichen. [76]

Aus allen beschriebenen Aspekten ergibt sich insgesamt keine relevante Verzerrung der Ergebnisse zum OS.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N = 185</td>
<td>N = 184</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**ITT-Population**

**Ergänzende Analyse: Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anzahl Ereignisse n (%)</th>
<th>Atezolizumab</th>
<th>Placebo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n (%)</td>
<td>64 (34,6)</td>
<td>88 (47,8)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Atezolizumab</th>
<th>Placebo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>25,0 [22,6; NE]</td>
<td>15,5 [13,1; 19,4]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Stratifizierte Analyse

<table>
<thead>
<tr>
<th>Atezolizumab</th>
<th>Placebo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0,62</td>
<td>[0,45; 0,86]</td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wertc</td>
<td>0,0035</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hauptanalyse: Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anzahl Ereignisse n (%)</th>
<th>Atezolizumab</th>
<th>Placebo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n (%)</td>
<td>94 (50,8)</td>
<td>110 (59,8)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Atezolizumab</th>
<th>Placebo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>25,0 [19,5; 30,7]</td>
<td>18,0 [13,6; 20,1]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Stratifizierte Analyse

<table>
<thead>
<tr>
<th>Atezolizumab</th>
<th>Placebo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0,71</td>
<td>[0,54; 0,93]</td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wertc</td>
<td>0,0133</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Nach Brookmeyer-Crowley
b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
c: Log-Rank-Test

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle in beiden Armen aufgetreten: 94 (50,8 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 (59,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,0133).

Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.
Zum Zeitpunkt der ergänzend dargestellten 1. Analyse des OS zeigten sich bereits ähnliche Ergebnisse. In der PD-L1 IC+ Population waren bis dahin insgesamt 152 Todesfälle aufgetreten: 64 (34,6 %) unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 88 (47,8 %) unter Placebo + nab-Paclitaxel. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; p = 0,0035).

Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, 2. Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)


Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
</table>

HR: Hazard Ratio; INV-PFS: PFS gemäß Beurteilung durch Prüfarzt; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

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

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.


Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS somit als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.
### Tabelle 4-28: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>ITT-Population</strong></td>
<td><strong>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</strong></td>
<td><strong>Placebo + nab-Paclitaxel</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Anzahl Ereignisse n (%)</strong></td>
<td>138 (74,6)</td>
<td>157 (85,3)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)</strong></td>
<td>7,5 [6,7; 9,2]</td>
<td>5,0 [3,8; 5,6]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Stratifizierte Analyse</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HR</td>
<td>0,62</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[95 %-KI]</td>
<td>[0,49; 0,78]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>&lt; 0,0001</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Ergänzende Analyse: Datenschnitt vom 02.01.2019</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Anzahl Ereignisse n (%)</strong></td>
<td>149 (80,5)</td>
<td>163 (88,6)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate)</strong></td>
<td>7,5 [6,7; 9,2]</td>
<td>5,3 [3,8; 5,6]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Stratifizierte Analyse</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HR</td>
<td>0,63</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[95 %-KI]</td>
<td>[0,50; 0,80]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>&lt; 0,0001</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: Nach Brookmeyer-Crowley
b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
c: Log-Rank-Test*

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfarzte beobachtet. Dabei hatten weniger Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138 [74,6 %]) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157 [85,3 %]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,0001).

Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und wurde damit durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant um 2,5 Monate verlängert.
Diese Ergebnisse wurden in der ergänzenden Analyse bestätigt.

Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS des jeweiligen Datenschnitts. Bei beiden Datenschnitten trennen sich die Kurven bereits ab der ersten geplanten Tumorbewertung in Woche 8 und bleiben im weiteren Zeitverlauf zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel getrennt.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)

**Sensitivitätsanalysen**

Tabelle 4-29: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 185)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 184)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>ITT-Population</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anzahl Ereignisse n (%)</td>
<td>129 (69,7)</td>
<td>143 (77,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]</td>
<td>7,4 [5,7; 8,8]</td>
<td>4,0 [3,7; 5,6]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Stratifizierte Analyse</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HR</td>
<td>0,63</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[95 %-KI]</td>
<td>[0,50; 0,81]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>0,0002</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anzahl Ereignisse n (%)</td>
<td>134 (72,4)</td>
<td>150 (81,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]</td>
<td>7,4 [5,7; 9,0]</td>
<td>4,0 [3,7; 5,6]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
Stratifizierte Analyse b

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>N</strong></td>
<td>185</td>
<td>184</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>HR</strong></td>
<td>0,67</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>[95 %-KI]</strong></td>
<td>[0,53; 0,85]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>p-Wert</strong> c</td>
<td>0,0008</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Nach Brookmeyer-Crowley  
b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)  
c: Log-Rank-Test

HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PFS: Progressionsfreies Überleben

Die Ergebnisse des durch das IRC bewerteten PFS bestätigen die Ergebnisse der Analysen des durch den Prüfarzt bewerteten PFS.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)


Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta- Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
### 4.3.1.3.1.2 Tumoransprechen – RCT

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

#### Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
</table>
| IMpassion130 | Das Tumoransprechen wurde als objektive Ansprechrate (ORR = Objective Response Rate) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR = Duration of Objective Response) erhoben. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar.  
  
  **Objektive Ansprechrate:**  
  Alle randomisierten Patienten, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war (Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1), wurden in die Analyse eingeschlossen und bildeten die ORR- auswertbare Population (Response-evaluable Population). Eine Bestätigung der PR oder CR war nicht erforderlich. Patienten, die keine PR oder CR gemäß der RECIST v1.1 zeigten und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung (post-baseline tumor assessment) durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet.  
  Als Sensitivitätsanalyse wird die ORR gemäß Bewertung durch das IRC dargestellt.  
  Es werden die relativen und absoluten Effektmaße (Relatives Risiko [RR; Log-binomiales Regressionsmodell], Odds Ratio [OR; logistisches Regressionsmodell], Absolute Risikodifferenz [ARD; binomiales Regressionsmodell]) und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Zur Bewertung der Zusatznutzens wird das RR herangezogen. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels Wald-Test.  
  **Dauer des objektiven Ansprechens:**  
  Patienten, die weder eine Krankheitsprogression erfuhr noch verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines CR oder PR keine weitere Tumorbeurteilung erfolgte, wurde der Patient zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer CR oder PR zensiert.  
  Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (Response-bzw. DOR-evaluable Population) berichtet.  
Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnismabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Objektive Ansprechrate (ORR)</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>niedrig</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>niedrig</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>n.a.</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen werden die ORR und die DOR berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert und durch die Prüfarzte verblindet erhoben. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

Für die ORR wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle randomisierten PD-L1 IC+- Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen.

Atezolizumab (Tecentriq®)
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ORR und DOR somit als niedrig bewertet.

---


Tabelle 4-32: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N=185</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N=183</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Hauptanalyse: Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ORR (Response-evaluable Population)</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit ORR (CR/PR, n± [%])</td>
<td>109 (58,9)</td>
<td>78 (42,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>RR [95 %-KI]b; p-Wertc</td>
<td>1,39 [1,14; 1,70]; 0,0014</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OR [95 %-KI]b</td>
<td>1,97 [1,29; 3,00]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ARD [95 %-KI]b</td>
<td>0,16 [0,06; 0,26]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>DOR (DOR-evaluable Population)</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anzahl der Patienten in der Analyse</td>
<td>109</td>
<td>78</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Ereignis, n (%)</td>
<td>70 (64,2)</td>
<td>59 (75,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI]d</td>
<td>8,5 [7,3; 9,7]</td>
<td>5,5 [3,7; 7,1]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Stratifizierte Analyse</strong>e</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HR</td>
<td>0,56</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[95 %-KI]</td>
<td>[0,39; 0,81]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wertf</td>
<td>0,0017</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Ergänzende Analyse: Datenschnitt vom 02.01.2019

#### ORR (Response-evaluable Population)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit ORR (CR/PR, n² [%])</td>
<td>109 (58,9)</td>
<td>77 (42,1)²</td>
</tr>
<tr>
<td>RR [95 %-KI]³, p-Wert⁴</td>
<td>1,41 [1,15; 1,72], 0,0009</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OR [95 %-KI]³</td>
<td>2,01 [1,32; 3,06]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ARD [95 %-KI]³</td>
<td>0,17 [0,07; 0,27]</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### DOR (DOR-evaluable Population)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anzahl der Patienten in der Analyse</th>
<th>109</th>
<th>77²</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit Ereignis, n (%)</td>
<td>79 (72,5)</td>
<td>63 (81,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI]⁴</td>
<td>8,5 [7,3; 10,2]</td>
<td>5,5 [3,7; 7,1]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Stratifizierte Analyse⁵

| HR [95 %-KI] | 0,57 [0,41; 0,81] |
| p-Wert⁶      | 0,0013 |

---

a: Anzahl Patienten mit Ansprechen  
b: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARD)  
c: Wald-Test  
d: Nach Brookmeyer-Crowley  
e: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)  
f: Log-Rank-Test  
g: Prüfarztbewertung eines Patienten wurde von „Partielles Ansprechen“ auf „Stabile Erkrankung“ geändert

ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko
**Objektive Ansprechrate**

Zur Primäranalyse betrug die durch den Prüfarzt bewertete ORR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (109 Patienten) und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (78 Patienten) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das RR [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70] mit p = 0,0014.

Ein komplettes Ansprechen konnte bei 19 Patienten (10,3 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und nur bei 2 Patienten (1,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm nachgewiesen werden. Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zeigten 90 (48,6 %) der Patienten ein partielles Ansprechen und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm waren es 76 Patienten (41,5 %). Ein Fortschreiten der Erkrankung wurde bei 31 Patienten (16,8 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und bei 46 Patienten (25,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm beobachtet werden. [70]

Diese Ergebnisse wurden in der ergänzenden Analyse vom 02.01.2019 bestätigt.

**Dauer des objektiven Ansprechens**

Zur Primäranalyse betrug die mediane DOR im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,0017). Von den 109 Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm, die ein objektives Tumoransprechen zeigten, trat bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse bei 64,2 % (70 Patienten) ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm hingegen trat bei 75,6 % (59 von 78 Patienten) ein Ereignis auf.

Diese Ergebnisse wurden in der ergänzenden Analyse vom 02.01.2019 bestätigt.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population, Prüfarzt-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)
**Sensitivitätsanalysen**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population, IRC-bewertet

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse</strong></td>
<td>N = 168</td>
<td>N = 168</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ORR (Response-evaluable Population)</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit ORR (CR/PR, n[^a] [%])</td>
<td>112 (66,7)</td>
<td>74 (44,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>RR [95 %-KI[^b], p-Wert[^c]]</td>
<td>1,51 [1,24; 1,83], &lt; 0,0001</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OR [95 %-KI[^b]]</td>
<td>2,57 [1,64; 4,03],</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ARD [95 %-KI[^b]]</td>
<td>0,22 [0,12; 0,33]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>DOR (DOR-evaluable Population)</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anzahl der Patienten in der Analyse</td>
<td>112</td>
<td>74</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Ereignis, n (%)</td>
<td>65 (58,0)</td>
<td>46 (62,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI[^d]]</td>
<td>7,5 [5,7; 12,1]</td>
<td>5,7 [4,6; 9,0]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Stratifizierte Analyse[^e]</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HR [95 %-KI[^f]]</td>
<td>0,73</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert[^f]</td>
<td>[0,49; 1,08]</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Datenschnitt vom 02.01.2019 – ergänzende Analyse**

| N = 169 | N = 168 |
| **ORR (Response-evaluable Population)** | | |
| Patienten mit ORR (CR/PR, n[^a] [%]) | 112 (66,3) | 74 (44,0) |
| RR [95 %-KI[^b], p-Wert[^c]] | 1,50 [1,23; 1,83], < 0,0001 |
| OR [95 %-KI[^b]] | 2,53 [1,62; 3,96] |
| ARD [95 %-KI[^b]] | 0,22 [0,12; 0,32] |
| **DOR (DOR-evaluable Population)** | | |
| Anzahl der Patienten in der Analyse | 112 | 74 |
| Patienten mit Ereignis, n (%) | 69 (61,6) | 52 (70,3) |
| Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI[^d]] | 7,5 [5,6; 12,1] | 5,6 [4,6; 10,6] |
| **Stratifizierte Analyse[^e]** | | |
| HR | 0,77 |
| [95 %-KI[^f]] | [0,53; 1,12] |
| p-Wert[^f] | 0,1678 |

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
Die Ergebnisse der durch das IRC-bewerteten ORR und DOR bestätigen insgesamt die Ergebnisse der Analysen der durch den Prüfarzt-bewerteten ORR und DOR.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des objektiven Ansprechens der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+Population, IRC-bewertet, ergänzende Analyse (DOR-evaluable Population, Datenschnitt vom 02.01.2019)


Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
4.3.1.3.1.2.3 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
</table>
Studie | Operationalisierung
--- | ---

**EORTC QLQ-C30:** European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; ePRO: Elektronisch erhobener patientenberichteter Endpunkt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinische Differenz; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

**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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]
Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-36). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-36 zeigt die Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.
<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote n (%)²</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 1 Tag 1</td>
<td>185</td>
<td>170 (91,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 2 Tag 1</td>
<td>182</td>
<td>162 (89,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 3 Tag 1</td>
<td>169</td>
<td>148 (87,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 4 Tag 1</td>
<td>151</td>
<td>138 (91,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 5 Tag 1</td>
<td>141</td>
<td>124 (87,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 6 Tag 1</td>
<td>128</td>
<td>112 (87,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 7 Tag 1</td>
<td>116</td>
<td>97 (83,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 8 Tag 1</td>
<td>97</td>
<td>86 (88,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 9 Tag 1</td>
<td>89</td>
<td>73 (82,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 10 Tag 1</td>
<td>75</td>
<td>68 (90,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 11 Tag 1</td>
<td>66</td>
<td>58 (87,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 12 Tag 1</td>
<td>61</td>
<td>53 (86,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 13 Tag 1</td>
<td>57</td>
<td>45 (78,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 14 Tag 1</td>
<td>45</td>
<td>40 (88,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 15 Tag 1</td>
<td>36</td>
<td>34 (94,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 16 Tag 1</td>
<td>30</td>
<td>27 (90,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 17 Tag 1</td>
<td>21</td>
<td>20 (95,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 18 Tag 1</td>
<td>18</td>
<td>18 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 19 Tag 1</td>
<td>15</td>
<td>14 (93,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 20 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>11 (84,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 21 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>8 (61,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 22 Tag 1</td>
<td>8</td>
<td>7 (87,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 23 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>6 (85,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 24 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 25 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 26 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 27 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 28 Tag 1</td>
<td>3</td>
<td>2 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 29 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 30 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 31 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 32 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 33 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------</td>
<td>-------------------------------</td>
<td>--------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote n (%)a</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 34 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 35 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlungsabbruch</td>
<td>161</td>
<td>104 (64,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 1</td>
<td>159</td>
<td>25 (15,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 2</td>
<td>143</td>
<td>39 (27,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 3</td>
<td>130</td>
<td>45 (34,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 4</td>
<td>120</td>
<td>41 (34,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 5</td>
<td>113</td>
<td>37 (32,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 6</td>
<td>106</td>
<td>39 (36,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 7</td>
<td>92</td>
<td>29 (31,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 8</td>
<td>80</td>
<td>26 (32,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 9</td>
<td>68</td>
<td>20 (29,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 10</td>
<td>64</td>
<td>18 (28,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 11</td>
<td>47</td>
<td>17 (36,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 12</td>
<td>42</td>
<td>16 (38,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 13</td>
<td>33</td>
<td>5 (15,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 14</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 15</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/items des EORTC QLQ-C30 hinweg (mit Ausnahme des Items Finanzielle Schwierigkeiten).

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Datenschnitt vom 17.04.2018</td>
<td>N = 164</td>
<td>N = 158</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PRO-evaluable Population</td>
<td>Responden n (%)</td>
<td>Responden n (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a, p-Wertb</td>
</tr>
<tr>
<td>Fatigue</td>
<td>142 (86,6)</td>
<td>126 (79,7)</td>
<td>1,06 [0,83; 1,35], 0,6127</td>
</tr>
<tr>
<td>Übelkeit und Erbrechen</td>
<td>115 (70,1)</td>
<td>102 (64,6)</td>
<td>1,01 [0,77; 1,33], 0,9335</td>
</tr>
<tr>
<td>Schmerz</td>
<td>123 (75,0)</td>
<td>100 (63,3)</td>
<td>1,34 [1,03; 1,76], 0,0312</td>
</tr>
<tr>
<td>Dyspnöe</td>
<td>103 (62,8)</td>
<td>90 (57,0)</td>
<td>1,03 [0,78; 1,37], 0,8214</td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflosigkeit</td>
<td>90 (54,9)</td>
<td>76 (48,1)</td>
<td>1,03 [0,75; 1,39], 0,8629</td>
</tr>
<tr>
<td>Appetitverlust</td>
<td>97 (59,1)</td>
<td>93 (58,9)</td>
<td>0,94 [0,70; 1,25], 0,6608</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstopfung</td>
<td>102 (62,2)</td>
<td>93 (58,9)</td>
<td>0,95 [0,72; 1,26], 0,7440</td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>100 (61,0)</td>
<td>87 (55,1)</td>
<td>1,12 [0,84; 1,49], 0,4321</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
b: Log-Rank-Test

EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für 7 der 8 Symptomskalen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte bei diesen Symptomskalen somit nicht zu einer Verschlechterung. Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; p = 0,0312).

Eine mögliche Ursache des negativen Effektes der Symptomskala Schmerz besteht in der unbalancierten Ausgangslage zu Baseline. Tabelle 4-38 zeigt die Mittelwerte zu Baseline für alle Symptom- und Funktionsskalen.
Tabelle 4-38: Werte der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>EORTC QLQ-Endpunkt</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel Baseline Mittelwert (SD)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel Baseline Mittelwert (SD)</th>
<th>Differenz</th>
<th>Standardisierte Differenz (t-Wert)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Symptomskalen</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Fatigue</td>
<td>31,9 (24,9)</td>
<td>34,5 (27,5)</td>
<td>-2,6</td>
<td>-0,9</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Übelkeit und Erbrechen</td>
<td>7,8 (16,4)</td>
<td>7,5 (17,0)</td>
<td>0,2</td>
<td>0,12</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Schmerz</td>
<td>28,0 (28,4)</td>
<td>36,7 (31,7)</td>
<td>-8,7</td>
<td>-2,65</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Dyspnöe</td>
<td>20,8 (28,5)</td>
<td>22,4 (31,9)</td>
<td>-1,6</td>
<td>-0,5</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Schlaflosigkeit</td>
<td>34,1 (33,0)</td>
<td>36,5 (33,5)</td>
<td>-2,4</td>
<td>-0,66</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Appetitverlust</td>
<td>19,4 (27,5)</td>
<td>21,6 (28,5)</td>
<td>-2,2</td>
<td>-0,73</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Verstopfung</td>
<td>14,1 (23,4)</td>
<td>12,1 (24,9)</td>
<td>2</td>
<td>0,77</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Diarrhoe</td>
<td>4,5 (14,0)</td>
<td>4,8 (12,8)</td>
<td>-0,3</td>
<td>-0,17</td>
</tr>
<tr>
<td>BR23: Nebenwirkungen der systemischen Therapie</td>
<td>15,0 (15,6)</td>
<td>16,0 (16,1)</td>
<td>-1</td>
<td>-0,59</td>
</tr>
<tr>
<td>BR23: Symptome im Brustbereich</td>
<td>22,6 (24,6)</td>
<td>27,9 (28,8)</td>
<td>-5,3</td>
<td>-1,79</td>
</tr>
<tr>
<td>BR23: Symptome im Armbereich</td>
<td>22,4 (26,7)</td>
<td>27,8 (27,8)</td>
<td>-5,4</td>
<td>-1,78</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Funktionsskalen</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Globaler Gesundheitsstatus</td>
<td>67,3 (22,6)</td>
<td>64,9 (23,9)</td>
<td>2,4</td>
<td>0,94</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Rollenfunktion</td>
<td>73,3 (31,2)</td>
<td>69,7 (32,3)</td>
<td>3,6</td>
<td>1,04</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Körperliche Funktion</td>
<td>82,4 (18,2)</td>
<td>77,9 (22,4)</td>
<td>4,5</td>
<td>2,04</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Emotionale Funktion</td>
<td>70,2 (24,4)</td>
<td>67,7 (25,6)</td>
<td>2,5</td>
<td>0,93</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Kognitive Funktion</td>
<td>83,3 (20,5)</td>
<td>81,9 (22,7)</td>
<td>1,4</td>
<td>0,59</td>
</tr>
<tr>
<td>C30: Soziale Funktion</td>
<td>76,9 (29,1)</td>
<td>73,5 (28,3)</td>
<td>3,3</td>
<td>1,07</td>
</tr>
<tr>
<td>BR23: Körperbild</td>
<td>80,9 (26,8)</td>
<td>81,1 (24,0)</td>
<td>-0,2</td>
<td>-0,07</td>
</tr>
<tr>
<td>BR23: Zukunftsperspektive</td>
<td>44,0 (35,2)</td>
<td>42,8 (35,9)</td>
<td>1,2</td>
<td>0,3</td>
</tr>
<tr>
<td>BR23: Sexuelle Aktivität</td>
<td>15,4 (21,6)</td>
<td>14,2 (20,9)</td>
<td>1,2</td>
<td>0,51</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Es ist ersichtlich, dass bei Schmerz eine deutliche Ungleichverteilung vorliegt: Der Ausgangswert ist im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm um fast 9 Punkte niedriger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies zeigt sich auch am t-Wert, welcher eine normierte Größe des Unterschieds darstellt. Dieser Unterschied ist mit Abstand der größte aller Symptom- und Funktionsskalen (die Signifikanzgrenze liegt bei 1,96).


Dieser zufällige Effekt der unterschiedlichen Baseline-Niveaus ist insofern bedeutsam, weil seine Folgen mit dem bekannten Phänomen der „Regression zur Mitte“ zusammenhängen. Dieses besagt, dass nach einem extrem ausgefallenen Messwert die nachfolgende Messung wieder näher am Durchschnitt liegt, falls der Zufall einen Einfluss auf die Messgröße hat.

Der Patient mit dem niedrigen Mittelwert 28 aus dem vorangegangenen Beispiel wird sich also in den nachfolgenden Messungen dem Gruppenmittelwert wieder annähern, womit er (rein zufällig) ein größeres Risiko einer Response hat. Umgekehrt gilt, dass ein Patient mit einem stark nach oben abweichenden Messwert sich auch der Mitte annähern wird, womit er ein technisch geringeres Risiko einer negativen Response hat.

Wegen der stark unterschiedlichen Mittelwerte zu Baseline wiesen offensichtlich mehr Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm einen extrem niedrigen Baselinewert auf und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm befanden sich mehr Patienten mit sehr hohem Baselinewert.


Aufgrund dessen wird aus Sicht von Roche dieser Effekt zumindest zum Teil durch das rein technische Phänomen der Regression zur Mitte verursacht.
Wenn der negative Effekt für die Symptomskala Schmerz einem tatsächlichen klinischen Nachteil für die Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel entspräche, würde man zudem aus medizinischer Sicht entsprechende Effekte hinsichtlich der UE aller Grade, UE Grad 3-4 und SUE nach SOC/PT erwarten. Dies hat sich in der IMpassion130 nicht gezeigt. [76]

Abbildung 15 zeigt die Mittelwerte für die Symptomskala Schmerz für alle Patienten in den Behandlungsarmen im zeitlichen Verlauf. Der Verlauf zeigt deutlich den Unterschied der Werte zu Baseline sowie die Vergleichbarkeit der Mittelwerte zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf. Zu beachten ist hierbei die immer geringer werdende Anzahl der Patienten in späteren Zyklen (Tabelle 4-36), wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse sukzessive geringer wird. Die scheinbar auftretenden Unterschiede ab Zyklus 17 haben somit keine Relevanz.

Abbildung 15: Mittelwerte für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (ITT-Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der verschiedenen Symptome.
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)


Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
4.3.1.3.2.4 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 – RCT
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
</table>
  • Nebenwirkungen der systemischen Therapie  
  • Symptome im Brustbereich  
  • Symptome im Armbereich  
  • Belastung durch Haarausfall  

Im Fall unvollständiger Datensätze bezüglich der Subskalen der Fragebögen wurde in Übereinstimmung mit den Auswertungshandbüchern und Validierungsplänen eine anteilige Bewertung errechnet, vorausgesetzt, mehr als 50 % der Items waren ausgefüllt worden. Wurden weniger als 50 % der Items zu einer Subskala ausgefüllt, wurde die Subskala als fehlend gewertet. Die Frage zu Haarausfall wurde nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt.  

Für alle Symptomskalen werden folgende Analysen dargestellt:  
- Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte).  


Daten zur Compliance für den EORTC QLQ-BR23-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.  

Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (Baseline) und mindestens einem Folgewert (post-Baseline) berücksichtigt (PRO-evaluable Population). Die Patienten dokumentierten ihre Einschätzung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes (ePRO).  

Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population) berichtet.  

Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 dargestellt.
Studie | Operationalisierung
--- | ---

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Ergebnismabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-41). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-41 zeigt die Rücklaufquoten für die Symptomsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote n (%)²</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 1 Tag 1</td>
<td>185</td>
<td>166 (89,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 2 Tag 1</td>
<td>182</td>
<td>159 (87,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 3 Tag 1</td>
<td>169</td>
<td>147 (87,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 4 Tag 1</td>
<td>151</td>
<td>137 (90,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 5 Tag 1</td>
<td>141</td>
<td>123 (87,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 6 Tag 1</td>
<td>128</td>
<td>111 (86,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 7 Tag 1</td>
<td>116</td>
<td>97 (83,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 8 Tag 1</td>
<td>97</td>
<td>86 (88,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 9 Tag 1</td>
<td>89</td>
<td>73 (82,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 10 Tag 1</td>
<td>75</td>
<td>68 (90,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 11 Tag 1</td>
<td>66</td>
<td>58 (87,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 12 Tag 1</td>
<td>61</td>
<td>53 (86,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 13 Tag 1</td>
<td>57</td>
<td>45 (78,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 14 Tag 1</td>
<td>45</td>
<td>40 (88,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 15 Tag 1</td>
<td>36</td>
<td>34 (94,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 16 Tag 1</td>
<td>30</td>
<td>28 (93,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 17 Tag 1</td>
<td>21</td>
<td>19 (90,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 18 Tag 1</td>
<td>18</td>
<td>18 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 19 Tag 1</td>
<td>15</td>
<td>14 (93,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 20 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>11 (84,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 21 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>8 (61,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 22 Tag 1</td>
<td>8</td>
<td>7 (87,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 23 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>6 (85,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 24 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 25 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 26 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 27 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 28 Tag 1</td>
<td>3</td>
<td>2 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 29 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 30 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 31 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 32 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 33 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel</td>
</tr>
<tr>
<td>-------------</td>
<td>-----------------------------</td>
<td>-------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote n (%)&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 34 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 35 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlungsabbruch</td>
<td>161</td>
<td>104 (64,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 1</td>
<td>159</td>
<td>25 (15,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 2</td>
<td>143</td>
<td>39 (27,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 3</td>
<td>130</td>
<td>45 (34,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 4</td>
<td>120</td>
<td>41 (34,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 5</td>
<td>113</td>
<td>37 (32,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 6</td>
<td>106</td>
<td>39 (36,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 7</td>
<td>92</td>
<td>29 (31,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 8</td>
<td>80</td>
<td>26 (32,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 9</td>
<td>68</td>
<td>20 (29,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 10</td>
<td>64</td>
<td>18 (28,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 11</td>
<td>47</td>
<td>17 (36,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 12</td>
<td>42</td>
<td>16 (38,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 13</td>
<td>33</td>
<td>5 (15,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 14</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 15</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/-items des EORTC QLQ-BR23 hinweg (mit Ausnahme des Symptoms Belastung durch Haarausfall, da diese Frage nur beantwortet wurde, wenn der Patient Haarausfall hatte).

EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Datenschnitt vom 17.04.2018</td>
<td>N = 164</td>
<td>N = 158</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PRO-evaluable Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</td>
<td>139 (84,8)</td>
<td>124 (78,5)</td>
<td>1,18 [0,92; 1,51], 0,2054</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Brustbereich</td>
<td>67 (40,9)</td>
<td>60 (38,0)</td>
<td>0,96 [0,67; 1,37], 0,8132</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Armbereich</td>
<td>103 (62,8)</td>
<td>93 (58,9)</td>
<td>0,99 [0,75; 1,31], 0,9448</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
b: Log-Rank-Test

Es zeigte sich für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte bei diesen Symptomskalen somit nicht zu einer Verschlechterung.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der verschiedenen Symptome.

Zum Item Belastung durch Haarausfall werden keine Ergebnisse und keine Kaplan-Meier-Kurve gezeigt, da nur wenige Patienten Haarausfall hatten und damit die Antwortrate zu niedrig war.


Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
4.3.1.3.1.2.5 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS – RCT
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunklentzen ≥ 1 % (IC1/2/3); TTD: Zeit bis zur Verschlechterung</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.

Atezolizumab (Tecentriq®)
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EQ-5D stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar, welches in onkologischen Studien häufig zum Einsatz kommt. [41] Die hier verwendete visuelle Analogskala (VAS) ist die Komponente des EQ-5D, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben. [78]

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-45). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die EQ-5D-VAS als niedrig bewertet.

Tabelle 4-45 zeigt die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Visite</td>
<td>Visite</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 1 Tag 1</td>
<td>185 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>184 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>166 (89,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>161 (87,5) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 2 Tag 1</td>
<td>182 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>176 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>159 (87,4) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>155 (88,1) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 3 Tag 1</td>
<td>169 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>158 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>145 (85,8) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>130 (82,3) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 4 Tag 1</td>
<td>151 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>126 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>137 (90,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>113 (89,7) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 5 Tag 1</td>
<td>141 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>110 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>120 (85,1) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>92 (83,6) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 6 Tag 1</td>
<td>128 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>87 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>110 (85,9) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>82 (94,3) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 7 Tag 1</td>
<td>116 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>81 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>97 (83,6) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>66 (81,5) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 8 Tag 1</td>
<td>97 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>61 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>86 (88,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>52 (85,2) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 9 Tag 1</td>
<td>89 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>54 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>73 (82,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>45 (83,3) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 10 Tag 1</td>
<td>75 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>41 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>68 (90,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>40 (97,6) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 11 Tag 1</td>
<td>66 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>37 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>58 (87,9) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>34 (91,9) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 12 Tag 1</td>
<td>61 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>34 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>53 (86,9) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>30 (88,2) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 13 Tag 1</td>
<td>57 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>31 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>45 (78,9) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>24 (77,4) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 14 Tag 1</td>
<td>45 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>25 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>40 (88,9) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>22 (88,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 15 Tag 1</td>
<td>36 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>22 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>34 (94,4) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>18 (81,8) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 16 Tag 1</td>
<td>30 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>16 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>27 (90,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>15 (93,8) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 17 Tag 1</td>
<td>21 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>10 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>20 (95,2) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>8 (80,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 18 Tag 1</td>
<td>18 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>10 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>18 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>9 (90,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 19 Tag 1</td>
<td>15 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>8 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>14 (93,3) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>6 (75,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 20 Tag 1</td>
<td>13 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>7 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>11 (84,6) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>6 (85,7) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 21 Tag 1</td>
<td>13 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>5 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>8 (61,5) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>4 (80,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 22 Tag 1</td>
<td>8 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>5 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>7 (87,5) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>4 (80,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 23 Tag 1</td>
<td>7 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>5 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>6 (85,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>4 (80,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 24 Tag 1</td>
<td>7 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>4 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>7 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>3 (75,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 25 Tag 1</td>
<td>7 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>4 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>7 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>3 (75,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 26 Tag 1</td>
<td>6 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>4 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>4 (66,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>2 (50,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 27 Tag 1</td>
<td>6 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>3 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>4 (66,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>1 (33,3) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 28 Tag 1</td>
<td>3 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>1 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2 (66,7) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>1 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 29 Tag 1</td>
<td>1 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>0 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>0 (0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 30 Tag 1</td>
<td>2 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>0 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>0 (0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 31 Tag 1</td>
<td>2 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>0 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>0 (0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 32 Tag 1</td>
<td>2 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>0 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>0 (0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 33 Tag 1</td>
<td>1 Patienten in der Studie (N)</td>
<td>0 Patienten in der Studie (N)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1 (100,0) Rücklaufquote n (%)</td>
<td>0 (0) Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zykus 34 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zykus 35 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlungsabbruch</td>
<td>161</td>
<td>104 (64,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 1</td>
<td>159</td>
<td>25 (15,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 2</td>
<td>143</td>
<td>39 (27,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 3</td>
<td>130</td>
<td>45 (34,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 4</td>
<td>120</td>
<td>41 (34,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 5</td>
<td>113</td>
<td>37 (32,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 6</td>
<td>106</td>
<td>39 (36,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 7</td>
<td>92</td>
<td>29 (31,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 8</td>
<td>80</td>
<td>26 (32,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 9</td>
<td>68</td>
<td>20 (29,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 10</td>
<td>64</td>
<td>18 (28,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 11</td>
<td>47</td>
<td>17 (36,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 12</td>
<td>42</td>
<td>16 (38,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 13</td>
<td>33</td>
<td>5 (15,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 14</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 15</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Datenschnitt vom 17.04.2018</td>
<td>N = 161</td>
<td>N = 151</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Responder n (%)</td>
<td>122 (75,8)</td>
<td>102 (67,5)</td>
<td>1,07 [0,82; 1,40], 0,5896</td>
</tr>
</tbody>
</table>

PRO-evaluable Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>EQ-5D-VAS</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>122 (75,8)</td>
<td>102 (67,5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

HR [95 %-KI]a, p-Wertb

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
b: Log-Rank-Test

EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie


In Abbildung 27 ist die Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt.


Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
</table>
| IMPassion130  | Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtigtes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. [37, 39] Aktuelle Referenzwerte, erhoben in einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland, liegen vor. [77] Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen bestehend aus 30 Fragen. Neben der Symptomatik und finanziellen Schwierigkeiten der Patienten werden die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität), der allgemeine Gesundheitszustand (GHS = Global Health Status) und 5 funktionale Dimensionen (körperliche, Rollen-, emotionale, kognitive und soziale Funktion) erfasst. Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 für weitere Einzelheiten. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine höhere Lebensqualität bzw. bessere Funktion. Die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden auf einer Skala von 1-7 bewertet (1: sehr schlechter Zustand bis 7: ausgezeichneter Zustand) und die Funktionsskalen auf einer Skala von 1-4 (1: nicht eingeschränkt bis 4: sehr stark eingeschränkt). Nach Transformation auf eine Skala von 0-100 entspricht ein hoher Score für die Funktionsskalen und der Skala GHS/HRQoL einer guten Funktion bzw. hohen Lebensqualität. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet, der GHS/HRQoL und die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Lebensqualität“. Entsprechend werden hierunter folgende Skalen berichtet (Nummer der jeweiligen Frage[n]): - GHS/HRQoL bestehend aus 2 Fragen (Nr. 29 und 30) - Körperliche Funktion bestehend aus 5 Fragen (Nr. 1-5) - Rollenfunktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 6 und 7) - Emotionale Funktion bestehend aus 4 Fragen (Nr. 21-24) - Kognitive Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 20 und 25) - Soziale Funktion bestehend aus 2 Fragen (Nr. 26 und 27) Im Fall unvollständiger Datensätze bezüglich der Subskalen der Fragebögen wurde in Übereinstimmung mit den Auswertungshandbüchern und Validierungsplänen eine anteilige Bewertung errechnet, vorausgesetzt, mehr als 50 % der Items waren ausgefüllt worden. Wurden weniger als 50 % der Items zu einer Subskala ausgefüllt, wurde die Subskala als fehlend gewertet. Für alle 6 Dimensionen des EORTC QLQ-C30 werden folgende Analysen dargestellt: - Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskala (TTD = Time-to-Deterioration) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte). In der Time-to-Event-Analyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung des Scores um ≥ 10 Punkte aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Eine Bestätigung der Verschlechterung zum Zeitpunkt der darauf folgenden Bewertung war
Erfahrene Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung keine Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte aufgetreten war, wurden mit diesem Datum censiert.


Daten zur Compliance für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, definiert als Anteil der eingegangenen Fragebögen in Relation zur erwarteten Anzahl, werden zusätzlich berichtet.

Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (Baseline) und mindestens einem Folgewert (post-Baseline) berücksichtigt (PRO-evaluable Population). Die Patienten dokumentierten ihre Einschätzung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes (ePRO).

Im Dossier werden jeweils die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population) berichtet.

Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2018 dargestellt.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Verzerrungspotenzial anhand des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial anhand des Endpunkts</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-49). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-49 zeigt die Rücklaufquoten für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.
### Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote in %a</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 1 Tag 1</td>
<td>185</td>
<td>170 (91,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 2 Tag 1</td>
<td>182</td>
<td>162 (89,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 3 Tag 1</td>
<td>169</td>
<td>148 (87,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 4 Tag 1</td>
<td>151</td>
<td>138 (91,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 5 Tag 1</td>
<td>141</td>
<td>124 (87,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 6 Tag 1</td>
<td>128</td>
<td>112 (87,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 7 Tag 1</td>
<td>116</td>
<td>98 (84,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 8 Tag 1</td>
<td>97</td>
<td>86 (88,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 9 Tag 1</td>
<td>89</td>
<td>73 (82,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 10 Tag 1</td>
<td>75</td>
<td>68 (90,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 11 Tag 1</td>
<td>66</td>
<td>58 (87,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 12 Tag 1</td>
<td>61</td>
<td>53 (86,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 13 Tag 1</td>
<td>57</td>
<td>45 (78,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 14 Tag 1</td>
<td>45</td>
<td>40 (88,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 15 Tag 1</td>
<td>36</td>
<td>34 (94,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 16 Tag 1</td>
<td>30</td>
<td>27 (90,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 17 Tag 1</td>
<td>21</td>
<td>20 (95,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 18 Tag 1</td>
<td>18</td>
<td>18 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 19 Tag 1</td>
<td>15</td>
<td>14 (93,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 20 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>11 (84,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 21 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>8 (61,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 22 Tag 1</td>
<td>8</td>
<td>7 (87,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 23 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>6 (85,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 24 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 25 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 26 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 27 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 28 Tag 1</td>
<td>3</td>
<td>2 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 29 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 30 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 31 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 32 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit weder beim globalen Gesundheitsstatus noch bei den Funktionsskalen zu einer Verschlechterung.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der verschiedenen Funktionsskalen.

**Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population**

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 158</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Responder n (%)</strong></td>
<td><strong>Responder n (%)</strong></td>
<td><strong>HR [95 %-KI]a, p-Wertb</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Globaler Gesundheitsstatus</td>
<td>121 (73,8)</td>
<td>104 (65,8)</td>
<td>1,00 [0,77; 1,31], 0,9822</td>
</tr>
<tr>
<td>Rollenfunktion</td>
<td>122 (74,4)</td>
<td>119 (75,3)</td>
<td>0,91 [0,71; 1,18], 0,4929</td>
</tr>
<tr>
<td>Körperliche Funktion</td>
<td>120 (73,2)</td>
<td>116 (73,4)</td>
<td>0,97 [0,75; 1,25], 0,7976</td>
</tr>
<tr>
<td>Emotionale Funktion</td>
<td>90 (54,9)</td>
<td>86 (54,4)</td>
<td>0,91 [0,67; 1,22], 0,5116</td>
</tr>
<tr>
<td>Kognitive Funktion</td>
<td>117 (71,3)</td>
<td>108 (68,4)</td>
<td>0,96 [0,74; 1,26], 0,7917</td>
</tr>
<tr>
<td>Soziale Funktion</td>
<td>120 (73,2)</td>
<td>110 (69,6)</td>
<td>0,96 [0,74; 1,25], 0,7926</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
b: Log-Rank-Test

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Rolgenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
### 4.3.1.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
</table>
  - Körperbild  
  - Zukunftsperspektive  
  - Sexuelle Aktivität  
  - Freude an Sex  
  Im Fall unvollständiger Datensätze bezüglich der Subskalen der Fragebögen wurde in Übereinstimmung mit den Auswertungshandbüchern und Validierungsplänen eine anteilige Bewertung errechnet, vorausgesetzt, mehr als 50 % der Items waren ausgefüllt worden. Wurden weniger als 50 % der Items zu einer Subskala ausgefüllt, wurde die Subskala als fehlend gewertet. Die Frage zu Freude an Sex wurde nur beantwortet, wenn der Patient sexuell aktiv war.  
  Für alle Skalen werden folgende Analysen dargestellt:  
  - Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der jeweiligen Skala (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte).  
  Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit Ausgangswerten (Baseline) und mindestens einem Folgewert (post-Baseline) berücksichtigt (PRO-evaluable Population). Die Patienten dokumentierten ihre Einschätzung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes (ePRO). |
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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung Endpunktherber</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]
Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70% (Tabelle 4-53). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.

Tabelle 4-53 zeigt die Rücklaufquoten für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 zu Baseline (Zyklus 1) und den nachfolgenden Zyklen für den Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel. Für jeden Zyklus ist die Zahl (Prozentsatz) der Patienten mit Werten in Relation zur Zahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten mit Baseline-Werten angegeben.
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMPassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Visite</td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote n (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 1 Tag 1</td>
<td>185</td>
<td>163 (88,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 2 Tag 1</td>
<td>182</td>
<td>156 (85,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 3 Tag 1</td>
<td>169</td>
<td>144 (85,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 4 Tag 1</td>
<td>151</td>
<td>134 (88,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 5 Tag 1</td>
<td>141</td>
<td>117 (83,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 6 Tag 1</td>
<td>128</td>
<td>110 (85,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 7 Tag 1</td>
<td>116</td>
<td>96 (82,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 8 Tag 1</td>
<td>97</td>
<td>85 (87,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 9 Tag 1</td>
<td>89</td>
<td>72 (80,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 10 Tag 1</td>
<td>75</td>
<td>67 (89,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 11 Tag 1</td>
<td>66</td>
<td>57 (86,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 12 Tag 1</td>
<td>61</td>
<td>51 (83,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 13 Tag 1</td>
<td>57</td>
<td>43 (75,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 14 Tag 1</td>
<td>45</td>
<td>38 (84,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 15 Tag 1</td>
<td>36</td>
<td>32 (88,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 16 Tag 1</td>
<td>30</td>
<td>27 (90,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 17 Tag 1</td>
<td>21</td>
<td>18 (85,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 18 Tag 1</td>
<td>18</td>
<td>17 (94,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 19 Tag 1</td>
<td>15</td>
<td>13 (86,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 20 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>10 (76,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 21 Tag 1</td>
<td>13</td>
<td>7 (53,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 22 Tag 1</td>
<td>8</td>
<td>7 (87,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 23 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>6 (85,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 24 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 25 Tag 1</td>
<td>7</td>
<td>7 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 26 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 27 Tag 1</td>
<td>6</td>
<td>4 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 28 Tag 1</td>
<td>3</td>
<td>2 (66,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 29 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 30 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 31 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklen 32 Tag 1</td>
<td>2</td>
<td>2 (100,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**IMpassion130**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Visite</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten in der Studie (N)</td>
<td>Rücklaufquote n (%) a</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 33 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 34 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zyklus 35 Tag 1</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlungsabbruch</td>
<td>161</td>
<td>101 (62,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 1</td>
<td>159</td>
<td>25 (15,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 2</td>
<td>143</td>
<td>37 (25,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 3</td>
<td>130</td>
<td>44 (33,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 4</td>
<td>120</td>
<td>40 (33,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 5</td>
<td>113</td>
<td>36 (31,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 6</td>
<td>106</td>
<td>38 (35,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 7</td>
<td>92</td>
<td>29 (31,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 8</td>
<td>80</td>
<td>26 (32,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 9</td>
<td>68</td>
<td>20 (29,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 10</td>
<td>64</td>
<td>18 (28,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 11</td>
<td>47</td>
<td>17 (36,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 12</td>
<td>42</td>
<td>16 (38,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 13</td>
<td>33</td>
<td>5 (15,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 14</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Follow-up 15</td>
<td>1</td>
<td>1 (100,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: Geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 hinweg (mit Ausnahme der Skala Freude an Sex, da diese Frage nur beantwortet wurde, wenn der Patient sexuell aktiv war).*

**EORTC QLQ-BR23:** European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen/Items des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Datenschnitt vom 17.04.2018</td>
<td>N = 164</td>
<td>N = 158</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PRO-evaluable Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Körperbild</td>
<td>38 (23,2)</td>
<td>29 (18,4)</td>
<td>1,19 [0,73; 1,93], 0,4790</td>
</tr>
<tr>
<td>Zukunftsperspektive</td>
<td>93 (56,7)</td>
<td>78 (49,4)</td>
<td>1,04 [0,77; 1,40], 0,7772</td>
</tr>
<tr>
<td>Sexuelle Aktivität</td>
<td>56 (34,1)</td>
<td>54 (34,2)</td>
<td>0,88 [0,60; 1,28], 0,4954</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
b: Log-Rank-Test

Es zeigte sich für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte bei den Funktionsskalen somit nicht zu einer Verschlechterung.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der verschiedenen Funktionsskalen.

Zu der Skala Freude an Sex werden aufgrund zu geringen Patientenzahlen und zu geringen Antwortraten keine Ergebnisse und keine Kaplan-Meier-Kurven gezeigt.
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (PRO-evaluable Population, Datenschnitt vom 17.04.2018)

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.
### 4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

**Tabelle 4-55: Operationalisierung von Verträglichkeit**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende AESI und SUE wurden auch nach der UE-Reporting-Periode erhoben und berichtet.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Es werden „Treatment emergent“ UE berichtet (Auftreten bei oder nach erster Applikation von Studienmedikation bis zum Data Cut off Date).</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Die Progression des Primärkrankheit sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>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.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– tödlich,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– lebensbedrohlich,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– einen Krankenhaustaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordern,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordern, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ergänzende Darstellung: Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten mit UE nach Preferred Terms (PT)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– Häufigste UE Grad 3-4, die bei ≥2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Die häufigsten SUE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, waren:

- UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten

Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI)

UE von speziellem Interesse (AESI = Adverse Events of Special Interest) wurden im Studienprotokoll [70] basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation sowie auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen, definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pU zu gewährleisten.

Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende AESI wurden auch nach Beendigung der UE-Reporting Periode erhoben und berichtet.

Bei der Datenanalyse wurden MedDRA-standardisierte SMQ, Sponsor-definierte Adverse Events Grouped Terms (AEGT) sowie High Level Terms (HLT) nach einem definierten medizinischen Konzept verwendet, um weitere AESI aus der UE-Datenbank zu identifizieren.

Dieses medizinische Konzept wird kontinuierlich nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand und aktueller Datenlage angepasst und umfasst die mit Atezolizumab assoziierten bereits identifizierten als auch potentiellen Risiken, sowie Klasseneffekte, die unter ähnlichen Substanzen beobachtet wurden.

Eine zusammenfassende Darstellung der identifizierten Ereignisse im vorliegenden Dossier erfolgt entsprechend mit Hilfe der vom Sponsor definierten AEGT, MedDRA standardisierten SMQ und HLT. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLT und AEGT ist dem CSR zu entnehmen. [70]

Potentiell immunvermittelte Nebenwirkungen werden auf oben beschriebene Weise unter den AESI erfasst.


Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des CSR bzw. des Berichts des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwerekategorie verwendet wird. Für die reinen Inzidenzen wird demgegenüber ein UE nur in der schwersten Kategorie gezählt.

Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit beruhen auf der Safety-Population, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung. Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah.

Im Dossier werden die Analysen für die PD-L1 IC+ Population (Safety-Population) berichtet. Es werden die Ergebnisse des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates vom 03.09.2018 dargestellt.
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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung Endpunkteerheber</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>niedrig</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.


In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patienten der Safety-Population ein, d.h. alle Patienten mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo). Für diese Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeitsendpunkte somit als niedrig bewertet.
Stellen Sie die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Safety-Population</td>
<td>Patienten mit Ereignis n (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a, p-Wertb</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE</td>
<td>185 (100,0)</td>
<td>177 (97,8)</td>
<td>1,13 [0,92; 1,39], 0,2418</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td>97 (52,4)</td>
<td>73 (40,3)</td>
<td>1,20 [0,89; 1,63], 0,2337</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td>96 (51,9)</td>
<td>70 (38,7)</td>
<td>1,23 [0,90; 1,68], 0,1841</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td>11 (5,9)</td>
<td>9 (5,0)</td>
<td>0,94 [0,39; 2,27], 0,8855</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td>2 (1,1)</td>
<td>1 (0,6)</td>
<td>1,95 [0,18; 21,45], 0,5800</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td>43 (23,2)</td>
<td>31 (17,1)</td>
<td>1,17 [0,74; 1,87], 0,5007</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
<td>37 (20,0)</td>
<td>13 (7,2)</td>
<td>2,34 [1,24; 4,41], 0,0068</td>
</tr>
<tr>
<td>a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b: Log-Rank Test</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
Patienten mit unerwünschten Ereignissen

In der Studie IMpassion130 wurde für die Mehrzahl der Patienten in beiden Armen ein UE jeglichen Grades dokumentiert. Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm wiesen 185 Patienten (100,0 %) ein UE auf, verglichen mit 177 Patienten (97,8 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,13 [0,92; 1,39]; p = 0,2418).

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 und Grad 4

Es wiesen 97 Patienten (52,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm ein UE Grad 3-4 auf, verglichen mit 73 Patienten (40,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3-4 (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,89; 1,63]; p = 0,2337).

Diese Ergebnisse waren mehrheitlich getrieben durch die UE Grad 3:

- Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm wiesen 96 Patienten (51,9 %) ein UE Grad 3 auf, verglichen mit 70 Patienten (38,7 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3 (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,90; 1,68]; p = 0,1841).

- Ein UE Grad 4 wiesen im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 11 Patienten (5,9 %) auf, verglichen mit 9 Patienten (5,0 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 4 (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,39; 2,27]; p = 0,8855).

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3-4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 3 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 4 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)
**Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5**

Im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm wiesen 2 Patienten (1,1 %) ein UE Grad 5 auf, verglichen mit einem Patienten (0,6 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 5 (HR [95 %-KI]: 1,95 [0,18; 21,45]; p = 0,5800).

Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm verstarb ein Patient an einem Myokardinfarkt, im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm verstarben je ein Patient an einem septischen Schock und ein Patient in der Folge der Aspiration seines Erbrochenen.

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines UE Grad 5 der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)
Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Es wiesen 43 Patienten (23,2 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm ein SUE auf, verglichen mit 31 Patienten (17,1 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,74; 1,87]; p = 0,5007).

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines SUE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es brachen 37 Patienten (20,0 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm die Behandlung aufgrund UE ab, verglichen mit 13 Patienten (7,2 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund von UE zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068).

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt eines Behandlungsabbruchs aufgrund UE der Studie IMpassion130; Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel, PD-L1 IC+ Population (Safety-Population, FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

Ergänzende Darstellung: Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen

Ergänzend werden nachfolgend die UE Grad 3-4, SUE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, auf PT-Ebene sowie AESI beschrieben. Die Ergebnisse in tabellarischer Form finden sich in Anhang 4-G.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 nach Preferred Terms

Bei Betrachtung der UE Grad 3-4 nach PT, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (Tabelle 4-85 in Anhang 4-G), zeigte sich für keinen einzelnen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
**Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Preferred Terms**

Bei Betrachtung der SUE nach PT, die bei \( \geq 1 \% \) der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten (Tabelle 4-86 in Anhang 4-G), zeigte sich für keinen einzelnen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

**Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Preferred Terms**

Bei Betrachtung der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach PT (Tabelle 4-87 in Anhang 4-G), zeigte sich für keinen einzelnen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

**Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse**

Werden in klinischen Studien unterschiedliche Wirkstoffklassen gegeneinander geprüft, so wie im vorliegenden Fall z. B. Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie gegen eine alleinige Chemotherapie, haben direkte Vergleiche von AESI mit gängigen Effektmäßen (z. B. HR) nur wenig Aussagekraft, da AESI erwartungsgemäß häufiger in der zu prüfenden Wirkstoffklasse vorkommen. So ist das häufigere Auftreten von AESI, zu denen hier insbesondere die immunvermittelten UE gehören, im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm verglichen mit dem Kontrollarm einer Monochemotherapie mit nab-Paclitaxel überwiegend durch den Wirkmechanismus von Atezolizumab induziert und stimmt mit dem für die Substanz bekannten Sicherheitsprofil überein.

Zudem stellen die AESI lediglich eine Auswahl bestimmter UE dar und sind somit eine geringe Teilmenge der gesamten zu vergleichenden UE. So hatten in der IMpassion130 im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm z. B. 97 Patienten (52,4 %) ein UE Grad 3-4, jedoch nur 10 Patienten (5,4 %) ein AESI Grad 3-4. Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm hatten 73 Patienten (40,3%) ein UE Grad 3-4, jedoch nur 7 Patienten (3,9 %) ein AESI Grad 3-4.

Aus genannten Gründen sieht Roche die vergleichende Analyse der AESI als nicht relevant für die Beschreibung des Zusatznutzens an, sondern zieht dafür die Ergebnisse der Hauptkategorien der UE heran (Tabelle 4-57). In Anhang 4-G werden aus Transparenzgründen ergänzend alle AESI dargestellt.

Insgesamt wiesen 107 Patienten (57,8 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mindestens ein AESI auf, verglichen mit 66 Patienten (36,5 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (Tabelle 4-88 in Anhang 4-G). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Eintritt eines AESI zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,63 [1,20; 2,22]; \( p = 0,0017 \)).

Betrachtet man jedoch die Patienten mit einem AESI Grad 3-4 sowie mit einem schwerwiegenden AESI (sAESI), so zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (AESI Grad 3-4 HR [95 %-KI]: 1,20 [0,46; 3,17]; \( p = 0,7095 \); sAESI HR [95 %-KI]:0,80 [0,16; 3,96]; \( p = 0,7784 \)).
Außerdem war die Anzahl der Patienten mit AESI Grad 3-4 und sAESI in beiden Behandlungsarmen sehr gering:

- AESI Grad 3-4: 10 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 7 Patienten (3,9 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm
- sAESI: 3 Patienten (1,6 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 3 Patienten (1,7 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Lediglich 5 Patienten (2,7 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm brachen die Behandlung aufgrund eines AESI ab, verglichen mit einem Patienten (0,6 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von AESI (HR [95 %-KI]: 3,86 [0,45; 33,25]; p = 0,1851).

Für die AESI nach medizinischem Konzept (Definition siehe Operationalisierung [Tabelle 4-55]) zeigte sich unter den 23 dargestellten AESI lediglich bei der Zeit bis zum Auftreten einer immunvermittelten Hypothyreose ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 5,90 [2,50; 13,94]; p < 0,001) (Tabelle 4-89 in Anhang 4-G).

Es wiesen 40 Patienten (21,6 %) im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm eine immunvermittelte Hypothyreose auf, verglichen mit 6 Patienten (3,3 %) im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Diese Ereignisse waren allerdings ausschließlich vom Grad 1 und 2 (Tabelle 4-90 in Anhang 4-G), führten nicht zum Behandlungsabbruch (Tabelle 4-87 in Anhang 4-G) und sind in der Regel mit einer Hormonesatztherapie gut behandelbar.

Für alle anderen AESI nach medizinischem Konzept zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

**Abgleich mit Abschnitt 4.8 der Fachinformation „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“**

 Folgende der in der Fachinformation in Abschnitt 4.8 dargestellten ausgewählten Nebenwirkungen traten in der Studie IMpassion130 nicht auf: Hypophysitis, Guillain-Barré-Syndrom, demyelinisierende Polyneuropathie, Myasthenes Syndrom sowie Myokarditis. [3, 70-72]

**Zusammenfassung der Verträglichkeit**

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.
Einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068). Bei Betrachtung der Gründe für den Behandlungsabbruch zeigte sich in beiden Armen ein breites Spektrum an angegebenen Erkrankungen. Für keinen einzelnen PT lagen statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel vor (Tabelle 4-87 in Anhang 4-G).


Insgesamt spiegelten sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Es wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

**Zusammenfassend zeigte sich v.a. im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.**


Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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


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.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer RCT. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

In Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59 wird zunächst die Übersicht der Ergebnisse der Interaktionstests über alle Endpunkte hinweg dargestellt. Danach werden die Ergebnisse der Endpunkte mit signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt.
**Tabelle 4-58: Übersicht der Interaktionstests für die Wirksamkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population**

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>p-Wert aus Interaktionstest</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Altergruppe</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Mortalität (Datenschnitt vom 02.01.2019)</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtüberleben</td>
<td>0,5418</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Morbidität (Datenschnitt vom 17.04.2018)</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PFS (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td>0,4644</td>
</tr>
<tr>
<td>ORR (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td>0,8869</td>
</tr>
<tr>
<td>DOR (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td>0,1338</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fatigue</td>
<td>0,6391</td>
</tr>
<tr>
<td>Übelkeit und Erbrechen</td>
<td>0,7828</td>
</tr>
<tr>
<td>Schmerz</td>
<td>0,1627</td>
</tr>
<tr>
<td>Dyspnoe</td>
<td>0,4280</td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflosigkeit</td>
<td>0,4005</td>
</tr>
<tr>
<td>Appetitlosigkeit</td>
<td>0,3034</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstopfung</td>
<td>0,6830</td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>0,6780</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</td>
<td>0,5154</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Brustbereich</td>
<td>0,9771</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Armbe reich</td>
<td>0,3161</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EQ-5D-VAS</td>
<td>0,4385</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 17.04.2018)</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Globaler Gesundheitsstatus</td>
<td>0,2646</td>
</tr>
<tr>
<td>Körperliche Funktion</td>
<td>0,3354</td>
</tr>
<tr>
<td>Rollenfunktion</td>
<td><strong>0,0426</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Emotionale Funktion</td>
<td>0,5140</td>
</tr>
<tr>
<td>Kognitive Funktion</td>
<td>0,8711</td>
</tr>
<tr>
<td>Soziale Funktion</td>
<td>0,6128</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

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

### Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

**Atezolizumab (Tecentriq®)**

| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Körperfekt | Alter | ECOG-PS | Tumorlast | Geografische Region | Vorhandensein Lebermetastasen | Vorherige Taxantherapie |
| Ausdrucksstark | 0,2143 | 0,2199 | 0,8704 | 0,0764 | 0,9757 | 0,0915 |
| Ausdrucksfacile | 0,4759 | 0,5105 | 0,2455 | 0,0619 | 0,9609 | 0,6086 |
| Ausdrucksunsicher | 0,3898 | 0,4219 | 0,4025 | 0,5453 | 0,9990 | 0,2836 |

Die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05) sind fett markiert.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23**


**Tabelle 4-59**: Übersicht der Interaktionstests für die Verträglichkeitsendpunkte (Hauptanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>p-Wert aus Interaktionstest</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Altersgruppe</td>
<td>ECOG-PS</td>
</tr>
<tr>
<td>Verträglichkeit (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE</td>
<td>0,4713</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td>0,2203</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td>0,2451</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td>0,1352</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td>0,1811</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td>0,8452</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
<td>0,3575</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05) sind fett markiert.

**ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie**
Altersgruppe

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Altersgruppe zeigte sich eine Interaktion bei der Funktionsskala Rollenfunktion aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen.

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-64 (Rollenfunktion) aufgeführt.

ECOG-PS

Bezüglich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS zeigte sich eine Interaktion bei der Funktionsskala Rollenfunktion aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen.

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-64 (Rollenfunktion) aufgeführt.

Geografische Region

Bezüglich des Subgruppenmerkmals geografische Region zeigten sich Interaktionen beim globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion (beide aus EORTC QLQ-C30) sowie beim Verträglichkeitsendpunkt SUE.

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-63 (globaler Gesundheitsstatus), Tabelle 4-64 (Rollenfunktion) und Tabelle 4-65 (SUE).

Vorhandensein von Lebermetastasen

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Vorhandensein von Lebermetastasen zeigten sich Interaktionen bei der Symptomskala Diarrhoe (aus EORTC QLQ-C30) und den Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich (beide aus EORTC QLQ-BR23).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-60 (Diarrhoe), Tabelle 4-61 (Nebenwirkungen der systemischen Therapie) und Tabelle 4-62 (Symptome im Brustbereich).

Für alle weitere Subgruppen zeigten sich keine Interaktionen.

Fazit

In der Gesamtschau kann für keine der untersuchten Subgruppen von einer relevanten Effektmmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 Subgruppe</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kategorie</td>
<td>N = 164</td>
<td>N = 158</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Responder n/N (%)</td>
<td>Responder n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a p-Wertb</td>
</tr>
<tr>
<td>Vorhandensein von Lebermetastasen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>19/37 (51,4)</td>
<td>25/36 (69,4)</td>
<td>0,62 [0,34; 1,13] 0,1159</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>81/127 (63,8)</td>
<td>62/122 (50,8)</td>
<td>1,29 [0,92; 1,79] 0,1333</td>
</tr>
</tbody>
</table>

  
a: UnstratifiZiertes Cox-Regressionsmodell  
b: Log-Rank Test

EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: AnzahlResponder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Nebenwirkungen der systemischen Therapie anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 Subgruppe</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 158</th>
<th>Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kategorie</td>
<td>Responders n/N (%)</td>
<td>Responders n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a p-Wertb</td>
</tr>
<tr>
<td>Vorhandensein von Lebermetastasen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>25/37 (67,6)</td>
<td>28/36 (77,8)</td>
<td>0,69 [0,39; 1,21] 0,1742</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>114/127 (89,8)</td>
<td>96/122 (78,7)</td>
<td>1,35 [1,03; 1,78] 0,0284</td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert Interaktionstest</td>
<td></td>
<td></td>
<td>0,0213</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
b: Log-Rank Test

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 Subgruppe</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 158</th>
<th>Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kategorie</td>
<td>Responder n/N (%)</td>
<td>Responder n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a p-Wertb</td>
</tr>
<tr>
<td>Vorhandensein von Lebermetastasen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>10/37 (27,0)</td>
<td>16/36 (44,4)</td>
<td>0,42 [0,19; 0,94] 0,0282</td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>57/127 (44,9)</td>
<td>44/122 (36,1)</td>
<td>1,24 [0,84; 1,84] 0,2867</td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert Interaktionstest</td>
<td></td>
<td></td>
<td>0,0077</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
b: Log-Rank Test

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 Subgruppe</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 164</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 158</th>
<th>Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Geografische Region</td>
<td>Responders n/N (%)</td>
<td>Responders n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a</td>
</tr>
<tr>
<td>Europa</td>
<td>45/61 (73,8)</td>
<td>42/68 (61,8)</td>
<td>1,21 [0,79; 1,84]</td>
</tr>
<tr>
<td>Nordamerika</td>
<td>27/42 (64,3)</td>
<td>26/32 (81,3)</td>
<td>0,48 [0,28; 0,83]</td>
</tr>
<tr>
<td>Lateinamerika</td>
<td>15/20 (75,0)</td>
<td>19/31 (61,3)</td>
<td>1,39 [0,71; 2,75]</td>
</tr>
<tr>
<td>Asien/Australien</td>
<td>34/41 (82,9)</td>
<td>17/27 (63,0)</td>
<td>1,18 [0,66; 2,12]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p-Wert Interaktionstest 0,0301

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
b: Log-Rank Test

EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>Subgruppe</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Responders n/N (%)</td>
<td>Responders n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt; p-Wert&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
</tr>
<tr>
<td>Altersgruppe</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>18-40</td>
<td>17/25 (68,0)</td>
<td>14/21 (66,7)</td>
<td>0,83 [0,40; 1,73] 0,6274</td>
</tr>
<tr>
<td>41-64</td>
<td>80/102 (78,4)</td>
<td>70/100 (70,0)</td>
<td>1,14 [0,83; 1,58] 0,4127</td>
</tr>
<tr>
<td>≥ 65</td>
<td>25/37 (67,6)</td>
<td>35/37 (94,6)</td>
<td>0,51 [0,30; 0,86] 0,0098</td>
</tr>
<tr>
<td>ECOG-PS</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>77/96 (80,2)</td>
<td>75/100 (75,0)</td>
<td>1,14 [0,82; 1,56] 0,4285</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>45/68 (66,2)</td>
<td>44/58 (75,9)</td>
<td>0,64 [0,42; 0,98] 0,0352</td>
</tr>
<tr>
<td>Geografische Region</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Europa</td>
<td>43/61 (70,5)</td>
<td>55/68 (80,9)</td>
<td>0,77 [0,51; 1,15] 0,1951</td>
</tr>
<tr>
<td>Nordamerika</td>
<td>26/42 (61,9)</td>
<td>24/32 (75)</td>
<td>0,61 [0,35; 1,06] 0,0866</td>
</tr>
<tr>
<td>Lateinamerika</td>
<td>17/20 (85,0)</td>
<td>18/31 (58,1)</td>
<td>2,71 [1,37; 5,38] 0,0035</td>
</tr>
<tr>
<td>Asien/ Australien</td>
<td>36/41 (87,8)</td>
<td>22/27 (81,5)</td>
<td>1,01 [0,59; 1,72] 0,9850</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p-Wert Interaktionstest 0,0426
p-Wert Interaktionstest 0,0258
p-Wert Interaktionstest 0,0043

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
b: Log-Rank Test

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: AnzahlResponder; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 Subgruppe</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt (Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]^a p-Wert^b</td>
</tr>
<tr>
<td>Geografische Region</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Europa</td>
<td>18/69 (26,1)</td>
<td>13/80 (16,3)</td>
<td>1,35 [0,65; 2,80]</td>
</tr>
<tr>
<td>Nordamerika</td>
<td>16/50 (32,0)</td>
<td>5/38 (13,2)</td>
<td>2,07 [0,76; 5,66]</td>
</tr>
<tr>
<td>Lateinamerika</td>
<td>4/24 (16,7)</td>
<td>4/33 (12,1)</td>
<td>1,22 [0,30; 4,95]</td>
</tr>
<tr>
<td>Asien/Australien</td>
<td>5/42 (11,9)</td>
<td>9/30 (30,0)</td>
<td>0,31 [0,10; 0,95]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

p-Wert Interaktionstest: 0,0388

^a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
^b: Log-Rank Test

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien


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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der RCT IMpassion130 für die Zulassungspopulation der erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens zusammengefasst.

Ein Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte und der jeweiligen Zeitpunkte der Datenerhebung werden in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 gegeben. Die jeweilige Hauptanalyse wird zur Beschreibung des Zusatznutzens verwendet. Alle weiteren Analysen stellen ergänzende Analysen dar und werden nicht für die Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Mortalität</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtüberleben (OS) – ITT-Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – 1. Analyse)</td>
<td>64/185 (34,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 25,0 [22,6; NE]</td>
<td>88/184 (47,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 15,5 [13,1; 19,4]</td>
<td>HRa: 0,62 [0,45; 0,86] p&lt; 0.0001</td>
</tr>
<tr>
<td>Hauptanalyse (Datenschnitt vom 02.01.2019 – 2. Analyse)</td>
<td>94/185 (50,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 25,0 [19,5; 30,7]</td>
<td>110/184 (59,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 18,0 [13,6; 20,1]</td>
<td>HRa: 0,71 [0,54; 0,93] p&lt; 0.0133</td>
</tr>
<tr>
<td>Morbidität</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-bewertet) – ITT-Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)</td>
<td>138/185 (74,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]</td>
<td>157/184 (85,3) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,0 [3,8; 5,6]</td>
<td>HRa: 0,62 [0,49; 0,78] p&lt; 0,0001</td>
</tr>
<tr>
<td>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td>149/185 (80,5) Median in Monaten [95 %-KI]: 7,5 [6,7; 9,2]</td>
<td>163/184 (88,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,3 [3,8; 5,6]</td>
<td>HRa: 0,63 [0,50; 0,80] p&lt; 0,0001</td>
</tr>
<tr>
<td>Objektive Ansprechrate (ORR, Prüfarzt-bewertet) – Response-evaluable Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)</td>
<td>109/185 (58,9)</td>
<td>78/183 (42,6)</td>
<td>RRc: 1,39 [1,14; 1,70] p&lt; 0,0014</td>
</tr>
<tr>
<td>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td>109/185 (58,9)</td>
<td>77/183 (42,1)</td>
<td>RRc: 1,41 [1,15; 1,72] p&lt; 0,0009</td>
</tr>
<tr>
<td>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Prüfarzt-bewertet) – DOR-evaluable Population</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hauptanalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018 – Primäranalyse)</td>
<td>70/109 (64,2) Median in Monaten [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 9,7]</td>
<td>59/78 (75,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]</td>
<td>HRa: 0,56 [0,39; 0,81] p&lt; 0,0017</td>
</tr>
<tr>
<td>Ergänzende Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td>79/109 (72,5) Median in Monaten [95 %-KI]: 8,5 [7,3; 10,2]</td>
<td>63/77 (81,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,5 [3,7; 7,1]</td>
<td>HRa: 0,57 [0,41; 0,81] p&lt; 0,0013</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population
(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatik</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Fatigue</td>
<td>142/164 (86,6)</td>
<td>126/158 (79,7)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,06 [0,83; 1,35] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,6127</td>
</tr>
<tr>
<td>Übelkeit und Erbrechen</td>
<td>115/164 (70,1)</td>
<td>102/158 (64,6)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,01 [0,77; 1,33] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,9335</td>
</tr>
<tr>
<td>Schmerz</td>
<td>123/164 (75,0)</td>
<td>100/158 (63,3)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,34 [1,03; 1,76] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,0312</td>
</tr>
<tr>
<td>Dyspnoe</td>
<td>103/164 (62,8)</td>
<td>90/158 (57,0)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,03 [0,78; 1,37] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,8214</td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflosigkeit</td>
<td>90/164 (54,9)</td>
<td>76/158 (48,1)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,03 [0,75; 1,39] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,8629</td>
</tr>
<tr>
<td>Appetitverlust</td>
<td>97/164 (59,1)</td>
<td>93/158 (58,9)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 0,94 [0,70; 1,25] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,6608</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstopfung</td>
<td>102/164 (62,2)</td>
<td>93/158 (58,9)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 0,95 [0,72; 1,26] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,7440</td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>100/164 (61,0)</td>
<td>87/158 (55,1)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,12 [0,84; 1,49] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,4321</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 – PRO-evaluable Population
(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatik</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</td>
<td>139/164 (84,8)</td>
<td>124/158 (78,5)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,18 [0,92; 1,51] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,2054</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Brustbereich</td>
<td>67/164 (40,9)</td>
<td>60/158 (38,0)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 0,96 [0,67; 1,37] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,8132</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Armbereich</td>
<td>103/164 (62,8)</td>
<td>93/158 (58,9)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 0,99 [0,75; 1,31] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,9448</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-VAS – PRO-evaluable Population
(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatik</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EQ-5D-VAS</td>
<td>122/161 (75,8)</td>
<td>102/151 (67,5)</td>
<td>HR&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;: 1,07 [0,82; 1,40] p&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;= 0,5896</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – PRO-evaluable Population**
(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>I Mpassion130</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Body-related quality of life</td>
<td>121/164 (73,8)</td>
<td>104/158 (65,8)</td>
<td>HR*: 1,00 [0,77; 1,31] p² = 0,9822</td>
</tr>
<tr>
<td>Global Health Status</td>
<td>122/164 (74,4)</td>
<td>119/158 (75,3)</td>
<td>HR*: 0,91 [0,71; 1,18] p² = 0,4929</td>
</tr>
<tr>
<td>Role Function</td>
<td>120/164 (73,2)</td>
<td>116/158 (73,4)</td>
<td>HR*: 0,97 [0,75; 1,25] p² = 0,7976</td>
</tr>
<tr>
<td>Physical Function</td>
<td>90/164 (54,9)</td>
<td>86/158 (54,4)</td>
<td>HR*: 0,91 [0,67; 1,22] p² = 0,5116</td>
</tr>
<tr>
<td>Emotional Function</td>
<td>117/164 (71,3)</td>
<td>108/158 (68,4)</td>
<td>HR*: 0,96 [0,74; 1,26] p² = 0,7917</td>
</tr>
<tr>
<td>Cognitive Function</td>
<td>120/164 (73,2)</td>
<td>110/158 (69,6)</td>
<td>HR*: 0,96 [0,74; 1,25] p² = 0,7926</td>
</tr>
<tr>
<td>Social Function</td>
<td>38/164 (23,2)</td>
<td>29/158 (18,4)</td>
<td>HR*: 1,19 [0,73; 1,93] p² = 0,4790</td>
</tr>
<tr>
<td>Future perspective</td>
<td>93/164 (56,7)</td>
<td>78/158 (49,4)</td>
<td>HR*: 1,04 [0,77; 1,40] p² = 0,7772</td>
</tr>
<tr>
<td>Sexual activity</td>
<td>56/164 (34,1)</td>
<td>54/158 (34,2)</td>
<td>HR*: 0,88 [0,60; 1,28] p² = 0,4954</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 – PRO-evaluable Population**
(Datenschnitt vom 17.04.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>I Mpassion130</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Body Image</td>
<td>38/164 (23,2)</td>
<td>29/158 (18,4)</td>
<td>HR*: 1,19 [0,73; 1,93] p² = 0,4790</td>
</tr>
<tr>
<td>Future perspective</td>
<td>93/164 (56,7)</td>
<td>78/158 (49,4)</td>
<td>HR*: 1,04 [0,77; 1,40] p² = 0,7772</td>
</tr>
<tr>
<td>Sexual function</td>
<td>56/164 (34,1)</td>
<td>54/158 (34,2)</td>
<td>HR*: 0,88 [0,60; 1,28] p² = 0,4954</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Verträglichkeit – Safety-Population**
(FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>I Mpassion130</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patients with AEs</td>
<td>185/185 (100)</td>
<td>177/181 (97,8)</td>
<td>HR*: 1,13 [0,92; 1,39] p² = 0,2418</td>
</tr>
<tr>
<td>Patients with AEs Grad 3-4</td>
<td>97/185 (52,4)</td>
<td>73/181 (40,3)</td>
<td>HR*: 1,20 [0,89; 1,63] p² = 0,2337</td>
</tr>
<tr>
<td>Patients with AEs Grad 3</td>
<td>96/185 (51,9)</td>
<td>70/181 (38,7)</td>
<td>HR*: 1,23 [0,90; 1,68] p² = 0,1841</td>
</tr>
<tr>
<td>Patients with AEs Grad 4</td>
<td>11/185 (5,9)</td>
<td>9/181 (5,0)</td>
<td>HR*: 0,94 [0,39; 2,27] p² = 0,8855</td>
</tr>
<tr>
<td>Patients with AEs Grad 5</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>HR*: 1,95 [0,18; 21,45] p² = 0,5800</td>
</tr>
<tr>
<td>Patients with SUE</td>
<td>43/185 (23,2)</td>
<td>31/181 (17,1)</td>
<td>HR*: 1,17 [0,74; 1,87] p² = 0,5007</td>
</tr>
<tr>
<td>Patients with treatment discontinuation due to AEs</td>
<td>37/185 (20,0)</td>
<td>13/181 (7,2)</td>
<td>HR*: 2,34 [1,24; 4,41] p² = 0,0068</td>
</tr>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel n/N (%)</td>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel n/N (%)</td>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</td>
</tr>
<tr>
<td>--------------</td>
<td>-------------------------------------</td>
<td>-----------------------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)
b: Log-Rank-Test
c: Log-binomiales Regressionsmodell
d: Wald-Test
e: Die Fragen zu Haarausfall (Symptomatik) und Freude an Sex (Lebensqualität) wurden nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt bzw. sexuell aktiv war. Es werden hierzu keine Ergebnisse gezeigt, da die Antwortraten zu gering waren.
f: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten (94 [50,8 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 [59,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,0133). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.

Zum Zeitpunkt der ergänzend dargestellten 1. Analyse des OS zeigten sich bereits ähnliche Ergebnisse. In der PD-L1 IC+ Population waren bis dahin insgesamt 152 Todesfälle aufgetreten (64 [34,6 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 88 [47,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; p = 0,0035). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 38 % reduziert.

Das mediane OS betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS wurden insgesamt 295 PFS-Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen durch die Prüfärzte beobachtet. Dabei hatten weniger Patienten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (138 [74,6 %]) ein Ereignis als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (157 [85,3 %]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,0001).

Das mediane PFS betrug 7,5 Monate im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm und 5,0 Monate im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Damit wurde das PFS durch die Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 2,5 Monate verlängert und das Progressionsrisiko um 38 % gesenkt.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen des durch das IRC bewerteten PFS bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.
Tumoransprechen

Objektive Ansprechrate

Die in der Primäranalyse durch den Prüfarzt bewertete ORR betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 58,9 % (109 Patienten) und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 42,6 % (78 Patienten) und war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das relative Risiko (RR) [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70] mit p = 0,0014.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten ORR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Dauer des objektiven Ansprechens

Die mediane DOR betrug zum Zeitpunkt der Primäranalyse im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 8,5 Monate und war damit 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit einem Median von 5,5 Monaten. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu der mit Placebo + nab-Paclitaxel vor (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,0017).

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten DOR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für 7 der 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23.

Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; p = 0,0312). Es bestand bezüglich der Symptomskala Schmerz allerdings eine extrem unbalanzierte Ausgangslage zu Baseline: Die Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm hatten ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel zu Baseline als die Patienten aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies führte zu dem in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschriebenen Phänomen der „Regression zur Mitte“, welches möglicherweise die Ursache des negativen Effekts der Symptomskala Schmerz ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied keine Entsprechung bezüglich dem Auftreten mit Schmerz assoziiertener unerwünschter Ereignisse findet. [76]

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Es zeigte sich bei der EQ-5D-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen/Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit nicht zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Verträglichkeit

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.

Einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068). Bei Betrachtung der Gründe für den Behandlungsabbruch zeigte sich in beiden Armen ein breites Spektrum an angegebenen Erkrankungen. Für keinen einzelnen PT lagen statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel vor.


Insgesamt spiegeln sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala...
Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Es wurden zudem keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Zusammenfassend zeigte sich v.a. im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil.

Subgruppenanalysen

In der Gesamtschau kann für keine der untersuchten Subgruppen von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert.
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

4.3.2.1.1.1 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 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Zulassungsstudie (ja/nein)</th>
<th>Sponsor (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Therapiearme</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>laufend</td>
<td>Beginn 06/2015 bis voraussichtlich 04/2020</td>
<td>A: Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. B: Placebo + nab-Paclitaxel</td>
</tr>
<tr>
<td>WO29522</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT02425891</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2014-005490-37</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>JPRN-JapicCTI- 163282</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COLET</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>laufend</td>
<td>Beginn 11/2014 bis voraussichtlich 04/2020</td>
<td>A: Cobimetinib + Paclitaxel vs. B: Placebo + Paclitaxel vs. C: Cobimetinib + Paclitaxel + Atezolizumab vs. D: Cobimetinib + nab-Paclitaxel + Atezolizumab</td>
</tr>
<tr>
<td>WO29479</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT02322814</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2014-002230-32</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RIBBON-1</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>Beginn 12/2005 bis 01/2015</td>
<td>A: Bevacizumab + Chemotherapie (Docetaxel oder nab-Paclitaxel + FEC oder FAC oder EC oder AC + Capecitabine) vs. B: Placebo + Chemotherapie (s.o.)</td>
</tr>
<tr>
<td>BO20094</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT00262067</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2006-000378-61</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EC: Epirubicin, Cyclophosphamid</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-67 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.**


**Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-67 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.**
<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>A3</td>
</tr>
<tr>
<td>WO29522</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT02425891</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2014-005490-37</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>JPRN-JapicCTI-163282</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COLET</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td>WO29479</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT02322814</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2014-002230-32</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RIBBON-1</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td>BO20094</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT00262067</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EudraCT No: 2006-000378-61</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 704 Treffer einem Screeningprozess unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert wurden. Insgesamt 12 Treffer wurden im Volltext begutachtet und durch beide Reviewer als nicht relevant eingestuft.
Abbildung 44: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche
### 4.3.2.1.1.3 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 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate*)</th>
<th>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</th>
<th>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Keine relevante Studie identifiziert.</td>
<td>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-69 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.


Insgesamt wurde keine relevante Studie identifiziert, welche den Einschlusskriterien entspricht.
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

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.


Tabelle 4-70: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)</th>
<th>gesponserte Studie (ja/nein)</th>
<th>Studie Dritter (ja/nein)</th>
<th>Studienbericht (ja/nein [Zitat])</th>
<th>Registereintrag (ja/nein [Zitat])</th>
<th>Publikation (ja/nein [Zitat])</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Keine relevante Studie identifiziert.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder Studienegebnisse.

Wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, wurde eine Suche nach RCT für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber einer zugelassenen Therapieoption durchgeführt, da der in der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT IMPassion130 eingesetzte Komparator nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.

Im Rahmen dieser Suche über nab-Paclitaxel als Brückenkomparator wurde nur eine Studie (CA024 (NCT00274456) [79]) in Studienregistern identifiziert, in der nab-Paclitaxel in dem in der IMPassion130 eingesetzten Dosierungsschema gegenüber einer zugelassenen und der zVT entsprechenden Therapieoption untersucht wurde. Aufgrund dieses Fundes wurden die 12 Treffer aus der bibliografischen Suche im Volltext gesichtet. Bei der Studie handelt es sich um eine RCT, die insgesamt 3 verschiedene Dosierungen von nab-Paclitaxel (300 mg/m²
KOF q3w, 150 mg/m² KOF q3/4w und 100 mg/m² KOF q3/4w) im Vergleich zum im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen und der zVT entsprechenden Docetaxel 100 mg/m² KOF q3w bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinientherapie untersucht. Zu der Studie liegen jedoch keine Ergebnisse für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Patienten mit TNBC vor, sondern nur für Patienten mit Brustkrebs insgesamt. Dies wurde auch vom Sponsor der Studie auf Nachfrage von Roche bestätigt. Daher wurde die Studie letztlich ausgeschlossen. Als Konsequenz konnte kein indirekter Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Docetaxel über nab-Paclitaxel als Brückenkomparator mit den Studien IMpassion130 und CA024 durchgeführt werden.

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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>&lt;Mortalität&gt;</th>
<th>&lt;Gesundheitsbezogene Lebensqualität&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nicht zutreffend.
4.3.2.1.3.1  <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anzahl Studien</th>
<th>Studie</th>
<th>Intervention</th>
<th>&lt;Vergleichs-therapie 1&gt;</th>
<th>&lt;Vergleichs-therapie 2&gt;</th>
<th>&lt;Vergleichs-therapie 3&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>&lt;Studie 2&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>&lt;Studie 3&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>&lt;Studie 4&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A
Stand: 19.09.2019

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Endpunktreiber</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;hoch/niedrig&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
<td>&lt;hoch/niedrig&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie
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 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Zeitliche Parallelität der Gruppen</th>
<th>Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td></td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>Nicht zutreffend.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verblindung Endpunkterheber</th>
<th>Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnismäßige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.


Nicht zutreffend.
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien
Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.
Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie
- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
Nicht zutreffend.
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen
Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>Nicht zutreffend.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nicht zutreffend.


Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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


Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie


Im Folgenden wird geprüft, ob die IMpassion130 die Anforderungen der Richtlinie „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study“ erfüllt. [80] Diese Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)-Richtlinie wird wegen ihrer komplexen Anforderungen als relevant angesehen. Auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

**Interne Validität** („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der IMpassion130 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studie handelt (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).

**Externe Validität** („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität. [81] Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jenen in der Studienpopulation sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:
i. Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Können die Studienpatienten als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?

ii. Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Ad (i)

Die Studienpopulation der erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC ohne systemische Vorbehandlung der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung der IMPassion130 sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

Ad (ii)

Eine Effektmodifikation ist aufgrund der Ergebnisse der Subgruppenanalysen unwahrscheinlich (Abschnitt 4.3.1.3.2).

**Fazit:** Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

**Statistische Signifikanz**

In der IMPassion130 wird ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 % für den ko-primären Endpunkt OS sowohl bei der 1. Analyse (Datenschnitt vom 17.04.2018) als auch bei der 2. Analyse (Datenschnitt vom 02.01.2019) deutlich unterschritten (p = 0.0035 bzw. p = 0.0133). Auch für den ko-primären Endpunkt PFS war dies sowohl für die Primäranalyse (Datenschnitt vom 17.04.2018) als auch für die ergänzend dargestellten Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 02.01.2019 der Fall (jeweils p < 0.0001).

**Klinische Relevanz** („Der Effekt muss groß genug sein, um klinisch relevant zu sein“)

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, unverzerrten, ko-primären Endpunkt OS klinisch relevant (Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1.1). Die statistisch signifikante Risikoreduktion um 29 % bei der 2. Analyse des OS stellt eine deutliche Verbesserung unter der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel dar.

Auch für den ko-primären Endpunkt PFS (Prüfarzt-bewertet) sowie das Tumoransprechen (ORR, DOR) zeigten sich klinisch relevante Vorteile unter der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel.

**Datenqualität**

Zur Sicherstellung der Datenqualität verweist Roche auf interne Standardarbeitsanweisungen (SOP = Standard Operating Procedures) sowie auf die strikte Befolgung der ICH. [82]
Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

**Interne Konsistenz** („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)

In der Gesamtschau kann für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorien einer Subgruppe von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent Unterschiede in der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht nach Subgruppen differenziert. Subgruppenergebnisse werden in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS und das Tumoransprechen (ORR, DOR) liegen statistisch signifikante Vorteile für Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel in einem über alle Endpunkte vergleichbaren und konsistenten Ausmaß vor.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte gegeben.

**Effekte der Studienzentren** („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)


**Hypothesen-Plausibilität** („Die getestete Hypothese ist plausibel“)


**Fazit**

Insgesamt ergibt sich für die Ergebnissicherheit die Kategorie „Hinweis“.
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Der therapeutische Bedarf für Patienten mit fortgeschrittenem TNBC ist extrem hoch:

Mit der Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel steht nun erstmalig eine innovative, spezifische Therapieoption zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression \( \geq 1\% \) aufweisen, zur Verfügung.

Die Bewertung des Zusatznutzens dieser neuen Therapieoption basiert auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130, in welcher Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel verglichen wird. Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zwar nicht zugelassen und wird in der IMpassion130 in einem Dosierungsschema eingesetzt, das von dem für die Zweitlinientherapie zugelassenen abweicht. Dennoch sieht Roche nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der Taxan-haltigen zVT an, da nab-Paclitaxel im eingesetzten Dosierungsschema eine vergleichbare Wirksamkeit wie die zugelassenen Taxane Paclitaxel und Docetaxel aufweist, von Leitlinienempfehlungen umfasst ist und eine relevante Option im Versorgungsalltag darstellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 A).

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der hinreichend großen Kongruenz zwischen der Studienpopulation der RCT IMpassion130 und dem Patientenkollektiv in Deutschland sowie der Behandlungsstandards in der Studie ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Abschnitt 4.3.1.2.1). Auf Basis der vorliegenden Evidenz ergibt sich eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse und damit eine Belegstärke der Kategorie „Hinweis“ für den Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.1).

In der folgenden Tabelle werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst und das daraus resultierende Ausmaß des Zusatznutzens dargestellt.
Tabelle 4-80: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Mortalität (Datenschnitt vom 02.01.2019)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtüberleben (2. Analyse)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OS</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Erheblicher Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Mortalität (Datenschnitt vom 17.04.2018)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Progressionsfreies Überleben (Primäranalyse)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PFS (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Beträchtlicher Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tumoransprechen (Primäranalyse)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ORR (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Beträchtlicher Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DOR (Prüfarzt-bewertet)</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Beträchtlicher Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fatigue</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Übelkeit und Erbrechen</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schmerz</td>
<td>HR*: 1,34 [1,03; 1,76]</td>
<td></td>
<td>Kein Zusatznutzen°</td>
</tr>
<tr>
<td>Dyspnoe</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflosigkeit</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Appetitverlust</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Verstopfung</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
## Endpunkt

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt bei Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Effektschätzer [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td>Kein Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Brustbereich</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome im Armbereich</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitszustand</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td>Kein Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 17.04.2018)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Globaler Gesundheitsstatus</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td>Kein Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Rollenfunktion</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Körperliche Funktion</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Emotionale Funktion</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kognitive Funktion</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Soziale Funktion</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Körperbild</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td>Kein Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Zukunftsperspektive</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Sexuelle Aktivität</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Verträglichkeit (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td>Kein Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)* Seite 238 von 506
### Endpunkt

<table>
<thead>
<tr>
<th>Patienten mit UE Grad 5</th>
<th>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE</td>
<td>HR⁶: 2.34 [1.24; 4.41] ( p^b = 0.0068 )</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein)  
b: Log-Rank-Test  
c: Log-binomiales Regressionsmodell  
d: Wald-Test  
e: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3  
f: Die Fragen zu Haarausfall (Symptomatik) und Freude an Sex (Lebensqualität) wurden nur beantwortet, wenn der Patient unter Haarausfall litt bzw. sexuell aktiv war. Es werden hierzu keine Ergebnisse gezeigt und bewertet, da die Antwortraten zu gering waren.  
g: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
h: Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4


Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, wie folgt:

**Mortalität**

*Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt der 2. Analyse des OS waren in der PD-L1 IC+ Population insgesamt 204 Todesfälle aufgetreten (94 [50,8 %] unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel und 110 [59,8 %] unter Placebo + nab-Paclitaxel). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,0133). Das Mortalitätsrisiko wurde somit um 29 % reduziert.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate und im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 18,0 Monate und wurde damit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 7,0 Monate verlängert.

Unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel zeigte sich für den Endpunkt OS bereits bei der 1. Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; p = 0,0035), d. h. eine Reduzierung des Mortalitätsrisikos um 38 %.

Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm 25,0 Monate, im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm 15,5 Monate und wurde somit unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel um 9,5 Monate verlängert.

Die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zeigte damit eine bisher nie erreichte nachhaltige, sehr deutliche und klinisch hoch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für das Gesamtüberleben ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

**Morbidität**

**Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet, ko-primärer Endpunkt)**


Bei den mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel behandelten Patienten zeigte sich in der Primäranalyse gegenüber den mit Placebo + nab-Paclitaxel behandelten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des durch den Prüfarzt bewerteten PFS (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,0001).

Das mediane PFS wurde unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel klinisch relevant um 2,5 Monate auf insgesamt 7,5 Monate verlängert und das Progressionsrisiko um 38 % gesenkt.

Für das progressionsfreie Überleben ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate und Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt-bewertet)


Die ORR war unter der Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo + nab-Paclitaxel. Das RR [95 %-KI] betrug 1,39 [1,14; 1,70]; p = 0,0014.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten ORR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Für die DOR zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,0017). Die mediane DOR war dabei im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm mit 8,5 Monaten um 3,0 Monate länger als im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm.

Sowohl die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen der durch das IRC bewerteten DOR bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse.

Insgesamt zeigte sich damit eine eine klinisch relevante Verbesserung.

Für das Tumoransprechen ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23


Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik zeigten sich für 7 der 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich für Schmerz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,03; 1,76]; p = 0,0312). Es bestand bezüglich der Symptomskala Schmerz allerdings eine extrem unbalancierte Ausgangslage zu Baseline: Die Patienten aus dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm hatten ein bedeutend niedrigeres Schmerzlevel zu Baseline als die Patienten aus dem Placebo + nab-Paclitaxel-Arm. Dies führte zu dem in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschriebenen Phänomen der „Regression zur Mitte“, welches möglicherweise die Ursache des negativen Effekts der Symptomskala Schmerz ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass der beobachtete Unterschied keine Entsprechung bezüglich dem Auftreten mit Schmerz assoziierten unerwünschten Ereignisse findet. [76]

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

**Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS**
Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D erfasst. Dieses anerkannte Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes kommt bei onkologischen Studien regelmäßig zum Einsatz. [41]

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.

**Gesamtschau Morbidität**
Insgesamt zeigt sich für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil:

- ein beträchtlicher Zusatznutzen für das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate und die Dauer des objektiven Ansprechens sowie
- keine Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustands unter der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie.
**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23**


Es zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für die einzelnen Funktionsskalen/Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Trotz der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten.

**Verträglichkeit**

Für 6 der 7 Hauptanalysen der Verträglichkeit (UE, UE Grad 3-4, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5 und SUE) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Verträglichkeit wurde somit für den Großteil der UE-Kategorien, insbesondere auch in den schweren und schwerwiegenden Kategorien, durch die Hinzugabe von Atezolizumab nicht verschlechtert und war für die Kombinationstherapie vergleichbar mit der Monotherapie im Vergleichsarm.

Insbesondere im Hinblick darauf, dass hier eine Kombination aus Immunonkologikum und Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen wird, zeigt dies ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil. Dieses wird durch die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der UE nach PT und der AESI weiter bestätigt. Für keinen der PT zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der Kombinationstherapie (Tabelle 4-85, Tabelle 4-86, Tabelle 4-87 in Anhang 4-G). Bei den AESI zeigte sich lediglich für die immunvermittelte Hypothyreose ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 5,90 [2,50; 13,94]; p < 0,001) (Tabelle 4-89 in Anhang 4-G). Hierbei handelte es sich jedoch ausschließlich um Ereignisse vom Grad 1 und 2 und kein Patient brach die Therapie wegen einer Hypothyreose ab (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-90 in Anhang 4-G). Zudem sind Hypothyreosen durch eine Hormonersatztherapie in der Regel gut behandelbar.

Unter den Hauptanalysen zeigte sich einzig für den Behandlungsabbruch aufgrund UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,24; 4,41]; p = 0,0068).

Insgesamt spiegelten sich diese beiden Nachteile bei der Verträglichkeit nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider, was für die palliative Behandlungssituation von hoher klinischer Relevanz ist. Auch für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala
Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich kein Nachteil für die Kombination aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel.

Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte somit insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit ausgenommen des Behandlungsabbruchs aufgrund UE.

**Gesamtfazit**

Für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression \( \geq 1 \% \) aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, konnte unter der Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber einer Monochemotherapie mit nab-Paclitaxel eine nachhaltige und sehr deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in einem bisher nicht erreichten Umfang um 7,0 Monate auf 25,0 Monate gezeigt werden. Die Krankheitsprogression wurde verzögert, das Tumoransprechen verbessert sowie die Dauer des Tumoransprechens wesentlich verlängert.

Damit steht gezielt für diese Patientenpopulation mit der Diagnose des hochaggressiven Brustkrebssubtyps TNBC mit schlechter Prognose, vergleichsweise jungem Alter, kurzem medianen Gesamtüberleben und schlechten Chancen auf eine erfolgreiche Therapie nun erstmalig eine völlig neue Therapieoption zur Verfügung, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens überhaupt, und zudem noch in diesem Ausmaß, ohne Verschlechterung der Lebensqualität bei insgesamt günstigem Sicherheitsprofil ermöglicht.


In der **Gesamtschau** ergibt sich vor dem Hintergrund der **Schwere der Erkrankung**, des **therapeutischen Bedarfs** sowie der **nachhaltigen und sehr deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel.
4.4.3 

Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht


Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Patientengruppen</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</td>
<td>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 **Verwendung von Surrogatendpunkten**


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

\textsuperscript{13} Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit


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).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Datenquellen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IMpassion130</td>
<td>Studienberichte [70, 71]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Studienregistereinträge [63-69]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Studienpublikation [62]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate [72]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Zusatzauswertungen [76]</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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 

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum 
Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung Atezolizumab, 2016-B-

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informelle Anfrage zur ZVT nach Modifizierung 
des Anwendungsgebietes von Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit nab-Paclitaxel. 


4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen 
Bundesausschusses [online]. Stand: 16.08.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-

5. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-
Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch 
Stand: 04.05.2017. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf 

Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. 
2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist [online]. Stand: 22.03.2019. URL: 

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine 
Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: 
https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf [Zugriff: 

8. 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

Atezolizumab (Tecentriq®)


64. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTR: EUCTR2014-005490-37-BE. A trial of MPDL3280A and nab-Paclitaxel in metastatic triple negative breast cancer [online]. Stand: 12.2018. URL:


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):

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datenbankname</th>
<th>EMBASE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>Ovid</td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>08.12.2010</td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>1980 to 2010 week 50</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Suchfilter
Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle 17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>Meglitinide/</td>
<td>848</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Nateglinide/</td>
<td>1686</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Repaglinide/</td>
<td>2118</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.</td>
<td>1069</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>(105816-04-4 or 135062-02-1).rm.</td>
<td>2854</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>or/1-6</td>
<td>3467</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>Diabetes mellitus/</td>
<td>224164</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>Non Insulin dependent Diabetes mellitus/</td>
<td>91081</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>(diabet* or niddm or 12dm).ab,ti.</td>
<td>379777</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>or/8-10</td>
<td>454517</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>(random* or double-blind*).tw.</td>
<td>650136</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>placebo*.mp.</td>
<td>243550</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>or/12-13</td>
<td>773621</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>and/7,11,14</td>
<td>719</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Atezolizumab (Tecentriq®)
**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datenbankname</th>
<th>MEDLINE®</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>ProQuest® Dialog®</td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>03.07.2019</td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>Keine Einschränkung</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchfilter</td>
<td>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>S</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>S1</td>
<td>tecentriq*</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>S2</td>
<td>atezolizumab*</td>
<td>693</td>
</tr>
<tr>
<td>S3</td>
<td>MPDL3280a</td>
<td>38</td>
</tr>
<tr>
<td>S4</td>
<td>“MPDL 3280a”</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>S5</td>
<td>MPDL-3280a</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>S6</td>
<td>RG-7446</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S7</td>
<td>RG7446</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>S8</td>
<td>“RG 7446”</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S9</td>
<td>ro5541267</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S10</td>
<td>“ro 5541267”</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S11</td>
<td>ro-5541267</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S12</td>
<td>1422185-06-5</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S13</td>
<td>1380723-44-3</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S14</td>
<td>52CMII0WC3Y</td>
<td>239</td>
</tr>
<tr>
<td>S15</td>
<td>S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14</td>
<td>716</td>
</tr>
<tr>
<td>S16</td>
<td>ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)</td>
<td>765.946</td>
</tr>
<tr>
<td>S17</td>
<td>ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)</td>
<td>3.179.618</td>
</tr>
<tr>
<td>S18</td>
<td>MESH.EXACT.EXPLODE(&quot;Breast Neoplasms&quot;)</td>
<td>278.693</td>
</tr>
<tr>
<td>S19</td>
<td>MESH.EXACT.EXPLODE(&quot;Breast&quot;) AND MESH.EXACT.EXPLODE(&quot;Neoplasms&quot;)</td>
<td>26.229</td>
</tr>
<tr>
<td>S20</td>
<td>S16 AND S17</td>
<td>386.275</td>
</tr>
<tr>
<td>S21</td>
<td>ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC)</td>
<td>4.371</td>
</tr>
<tr>
<td>S22</td>
<td>S20 OR S18 OR S19 OR S21</td>
<td>436.143</td>
</tr>
<tr>
<td>S23</td>
<td>S22 AND S15</td>
<td>52</td>
</tr>
<tr>
<td>S24</td>
<td>rtype.exact(&quot;Randomized Controlled Trial&quot;)</td>
<td>484.906</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Atezolizumab (Tecentriq®)
### Datenbankname
MEDLINE®

### Suchoberfläche
ProQuest® Dialog®

### Datum der Suche
03.07.2019

### Zeitsegment
Keine Einschränkung

### Suchfilter
Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity  
Angepasst für die ProQuest Syntax  
Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen

<table>
<thead>
<tr>
<th>S</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>S25</td>
<td>ti,ab,su(randomized)</td>
<td>632.531</td>
</tr>
<tr>
<td>S26</td>
<td>ti,ab,su(placebo)</td>
<td>219.378</td>
</tr>
<tr>
<td>S27</td>
<td>S24 OR S25 OR S26</td>
<td>893.124</td>
</tr>
<tr>
<td>S28</td>
<td>S27 AND S23</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Datenbankname
CENTRAL

### Suchoberfläche
The Cochrane Library

### Datum der Suche
03.07.2019

### Zeitsegment
Keine Einschränkung

### Suchfilter
Suche der Intervention in „ALL TEXT“
Einschränkung auf „trials“
a: Wortvariationen wurden gesucht

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#1</td>
<td>(tecentriq*)</td>
<td>41</td>
</tr>
<tr>
<td>#2</td>
<td>atezolizumab*</td>
<td>476</td>
</tr>
<tr>
<td>#3</td>
<td>MPDL3280a</td>
<td>95</td>
</tr>
<tr>
<td>#4</td>
<td>&quot;MPDL 3280a&quot;</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>#5</td>
<td>MPDL-3280a</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>#6</td>
<td>RG-7446</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>#7</td>
<td>RG7446</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>#8</td>
<td>&quot;RG 7446&quot;</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>#9</td>
<td>ro5541267</td>
<td>62</td>
</tr>
<tr>
<td>#10</td>
<td>&quot;ro 5541267&quot;</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>#11</td>
<td>ro-5541267</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>#12</td>
<td>&quot;1422185-06-5&quot;</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>#13</td>
<td>&quot;1380723-44-3&quot;</td>
<td>16</td>
</tr>
<tr>
<td>#14</td>
<td>S2CMIOWC3Y</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>#15</td>
<td>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14</td>
<td>487</td>
</tr>
<tr>
<td>#16</td>
<td>MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees</td>
<td>11.712</td>
</tr>
<tr>
<td>#17</td>
<td>(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw &quot;</td>
<td>199.756</td>
</tr>
<tr>
<td>#18</td>
<td>(breast):ti,ab,kw or (mamma*):ti,ab,kw</td>
<td>46.600</td>
</tr>
<tr>
<td>#19</td>
<td>#17 and #18</td>
<td>35.983</td>
</tr>
<tr>
<td>#20</td>
<td>MeSH descriptor: [Breast] explode all trees</td>
<td>702</td>
</tr>
<tr>
<td>#21</td>
<td>MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees</td>
<td>70.692</td>
</tr>
<tr>
<td>#22</td>
<td>#20 and #21</td>
<td>316</td>
</tr>
<tr>
<td>#23</td>
<td>(TNBC):ti,ab,kw</td>
<td>581</td>
</tr>
<tr>
<td>#24</td>
<td>#16 or #19 or #22 or #23</td>
<td>35.991</td>
</tr>
<tr>
<td>#25</td>
<td>#15 and #24</td>
<td>78</td>
</tr>
<tr>
<td>#26</td>
<td>#15 and #24 in Trials</td>
<td>78</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Atezolizumab (Tecentriq®)
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A
Stand: 19.09.2019
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datenbankname</th>
<th>Embase®</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>ProQuest® Dialog®</td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>03.07.2019</td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>Keine Einschränkung</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchfilter</td>
<td>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>S</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>S1</td>
<td>tecentriq*</td>
<td>190</td>
</tr>
<tr>
<td>S2</td>
<td>atezolizumab*</td>
<td>3.226</td>
</tr>
<tr>
<td>S3</td>
<td>MPDL3280a</td>
<td>161</td>
</tr>
<tr>
<td>S4</td>
<td>(&quot;MPDL 3280a&quot;)</td>
<td>484</td>
</tr>
<tr>
<td>S5</td>
<td>MPDL-3280a</td>
<td>484</td>
</tr>
<tr>
<td>S6</td>
<td>RG-7446</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>S7</td>
<td>RG7446</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>S8</td>
<td>(&quot;RG 7446&quot;)</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>S9</td>
<td>ro5541267</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S10</td>
<td>(&quot;ro 5541267&quot;)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>S11</td>
<td>ro-5541267</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>S12</td>
<td>1422185-06-5</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S13</td>
<td>1380723-44-3</td>
<td>3.005</td>
</tr>
<tr>
<td>S14</td>
<td>52CMi0WC3Y</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S15</td>
<td>S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1</td>
<td>3.539</td>
</tr>
<tr>
<td>S16</td>
<td>(ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*))</td>
<td>995.576</td>
</tr>
<tr>
<td>S17</td>
<td>(ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignant* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR malignant* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignant* OR sarcoma*))</td>
<td>4.440.835</td>
</tr>
<tr>
<td>S18</td>
<td>(EMB.EXACT.EXPLODE(&quot;breast cancer&quot;))</td>
<td>461.581</td>
</tr>
<tr>
<td>S19</td>
<td>(EMB.EXACT.EXPLODE(&quot;breast&quot;) AND EMB.EXACT.EXPLODE(&quot;neoplasm&quot;))</td>
<td>121.037</td>
</tr>
<tr>
<td>S20</td>
<td>S17 AND S16</td>
<td>553.520</td>
</tr>
<tr>
<td>S21</td>
<td>(ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC))</td>
<td>9.575</td>
</tr>
<tr>
<td>S22</td>
<td>S21 OR S20 OR S19 OR S18</td>
<td>643.725</td>
</tr>
<tr>
<td>S23</td>
<td>S22 AND S15</td>
<td>499</td>
</tr>
<tr>
<td>S24</td>
<td>ti,ab(random*)</td>
<td>1.434.563</td>
</tr>
<tr>
<td>S25</td>
<td>ti,ab,su(placebo*)</td>
<td>445.442</td>
</tr>
<tr>
<td>S26</td>
<td>(ti,ab(double p/0 blind*))</td>
<td>204.186</td>
</tr>
<tr>
<td>Datenbankname</td>
<td>Embase®</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>---------------------</td>
<td>--------------------------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>ProQuest® Dialog®</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>03.07.2019</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>Keine Einschränkung</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Suchfilter          | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity 
Angepasst für die ProQuest Syntax 
Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen |
| S | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S27 | S26 OR S25 OR S24 | 1.695.567 |
| S28 | S27 AND S23 | 110 |
### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datenbankname</th>
<th>MEDLINE®</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>ProQuest® Dialog®</td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>04.07.2019</td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>Keine Einschränkung</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchfilter</td>
<td>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>S</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>S1</td>
<td>Abraxane*</td>
<td>255</td>
</tr>
<tr>
<td>S2</td>
<td>Nab-Paclitaxel*</td>
<td>1.026</td>
</tr>
<tr>
<td>S3</td>
<td>“Nab Paclitaxel”</td>
<td>1.025</td>
</tr>
<tr>
<td>S4</td>
<td>“Albumin-bound paclitaxel”</td>
<td>821</td>
</tr>
<tr>
<td>S5</td>
<td>“Albumin Bound Paclitaxel”</td>
<td>821</td>
</tr>
<tr>
<td>S6</td>
<td>“Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation”</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>S7</td>
<td>“nanoparticle paclitaxel”</td>
<td>54</td>
</tr>
<tr>
<td>S8</td>
<td>“Protein-bound paclitaxel”</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>S9</td>
<td>“Protein bound paclitaxel”</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>S10</td>
<td>ABI-007</td>
<td>42</td>
</tr>
<tr>
<td>S11</td>
<td>“ABI 007”</td>
<td>42</td>
</tr>
<tr>
<td>S12</td>
<td>S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11</td>
<td>1.473</td>
</tr>
<tr>
<td>S13</td>
<td>ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)</td>
<td>766.045</td>
</tr>
<tr>
<td>S14</td>
<td>ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignant* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignant* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignant* OR sarcoma*)</td>
<td>3.180.093</td>
</tr>
<tr>
<td>S15</td>
<td>MESH.EXACT.EXPLODE(&quot;Breast Neoplasms&quot;)</td>
<td>278.746</td>
</tr>
<tr>
<td>S16</td>
<td>MESH.EXACT.EXPLODE(&quot;Breast&quot;) AND MESH.EXACT.EXPLODE(&quot;Neoplasms&quot;)</td>
<td>26.236</td>
</tr>
<tr>
<td>S17</td>
<td>S13 AND S14</td>
<td>386.338</td>
</tr>
<tr>
<td>S18</td>
<td>ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC)</td>
<td>4.371</td>
</tr>
<tr>
<td>S19</td>
<td>S15 OR S16 OR S17 OR S18</td>
<td>436.223</td>
</tr>
<tr>
<td>S20</td>
<td>S19 AND S12</td>
<td>445</td>
</tr>
<tr>
<td>S21</td>
<td>rtype.exact(“Randomized Controlled Trial”)</td>
<td>484.952</td>
</tr>
<tr>
<td>S22</td>
<td>ti,ab,su(randomized)</td>
<td>632.640</td>
</tr>
<tr>
<td>S23</td>
<td>ti,ab,su(placebo)</td>
<td>219.398</td>
</tr>
<tr>
<td>S24</td>
<td>S21 OR S22 OR S23</td>
<td>893.253</td>
</tr>
<tr>
<td>S25</td>
<td>S24 AND S20</td>
<td>77</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Atezolizumab (Tecentriq®)
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>Abraxane*</td>
<td>149</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Nab-Paclitaxel*</td>
<td>880</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>“Nab Paclitaxel”</td>
<td>905</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>“Albumin-bound paclitaxel”</td>
<td>1.020</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>“Albumin Bound Paclitaxel”</td>
<td>1.020</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>“Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation”</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>“nanoparticle paclitaxel”</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>“Protein-bound paclitaxel”</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>“Protein bound paclitaxel”</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>ABI-007</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>“ABI 007”</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11</td>
<td>1.833</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees</td>
<td>11.712</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw</td>
<td>199.756</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>(breast):ti,ab,kw or (mamma*):ti,ab,kw</td>
<td>46.600</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>#14 and #15</td>
<td>35.983</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>MeSH descriptor: [Breast] explode all trees</td>
<td>702</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees</td>
<td>70.692</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>#17 and #18</td>
<td>316</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>(TNBC):ti,ab,kw</td>
<td>581</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>#13 or #16 or #19 or #20</td>
<td>35.991</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>#12 and #21</td>
<td>549</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>#12 and #21 in „trials“</td>
<td>547</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*word variations have been searched
<table>
<thead>
<tr>
<th>Datum der Suche</th>
<th>04.07.2019</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Datenbankname</td>
<td>Embase®</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>ProQuest® Dialog®</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>S1 Abraxane*</td>
<td>1.582</td>
</tr>
<tr>
<td>S2 Nab-Paclitaxel*</td>
<td>2.685</td>
</tr>
<tr>
<td>S3 “Nab Paclitaxel”</td>
<td>2.684</td>
</tr>
<tr>
<td>S4 “Albumin-bound paclitaxel”</td>
<td>709</td>
</tr>
<tr>
<td>S5 “Albumin Bound Paclitaxel”</td>
<td>709</td>
</tr>
<tr>
<td>S6 “Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation”</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>S7 “nanoparticle paclitaxel”</td>
<td>124</td>
</tr>
<tr>
<td>S8 “Protein-bound paclitaxel!”</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>S9 “Protein bound paclitaxel”</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>S10 ABI-007</td>
<td>233</td>
</tr>
<tr>
<td>S11 “ABI 007”</td>
<td>233</td>
</tr>
<tr>
<td>S12 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11</td>
<td>4.425</td>
</tr>
<tr>
<td>S13 ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)</td>
<td>995.659</td>
</tr>
<tr>
<td>S14 ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)</td>
<td>4.441.236</td>
</tr>
<tr>
<td>S15 EMB.EXACT.EXPLODE(&quot;breast cancer&quot;)</td>
<td>461.632</td>
</tr>
<tr>
<td>S16 EMB.EXACT.EXPLODE(&quot;breast&quot;) AND EMB.EXACT.EXPLODE(&quot;neoplasm&quot;)</td>
<td>121.035</td>
</tr>
<tr>
<td>S17 S13 AND S14</td>
<td>553.563</td>
</tr>
<tr>
<td>S18 ti(TNBC) OR pub(TNBC) OR ab(TNBC)</td>
<td>9.575</td>
</tr>
<tr>
<td>S19 S17 OR S15 OR S16 OR S18</td>
<td>643.787</td>
</tr>
<tr>
<td>S20 ti,ab(random*)</td>
<td>1.434.721</td>
</tr>
<tr>
<td>S21 ti,ab,su(placebo*)</td>
<td>445.481</td>
</tr>
<tr>
<td>S22 ti,ab(double p/0 blind*)</td>
<td>204.201</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), 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:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>clinicaltrials.gov</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>08.12.2010</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie</td>
<td>(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND (&quot;Phase II&quot; OR &quot;Phase III&quot; OR &quot;Phase IV&quot;) [PHASE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer</td>
<td>23</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>Internetadresse</th>
<th>Datum der Suche</th>
</tr>
</thead>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Probesuche</th>
<th>Suchbegriffe [Basic Search]</th>
<th>Treffer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(tecentriq) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(atezolizumab) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(MPDL3280a) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(“MPDL 3280a”) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(MPDL-3280a) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(RG-7446) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(RG7446) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(“RG 7446”) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>57</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(ro5541267) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>8</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(ro-5541267) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>8</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(“ro 5541267”) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>8</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(1422185-06-5) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(1380723-44-3) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(52CM10WC3Y) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(ATZ) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Finale Suchstrategie</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR “MPDL 3280a” OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR “RG 7446” OR ro5541267 OR ro-5541267 OR “ro 5541267” OR ATZ) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]</td>
<td>58</td>
</tr>
<tr>
<td>Studienregister</td>
<td>ICTRP</td>
</tr>
<tr>
<td>------------------</td>
<td>-------</td>
</tr>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>16.07.2019</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Probesuche</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Treffer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>(tecentriq) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 63 für 16 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>(atezolizumab) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 124 für 65 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>(MPDL3280a) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 72 für 19 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>(MPDL 3280a) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 0 für 0 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>(MPDL-3280a) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 0 für 0 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>(RG-7446) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 0 für 0 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>(RG7446) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 2 für 1 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(RG 7446) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 0 für 0 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>(ro5541267) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 72 für 18 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>(ro-5541267) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 0 für 0 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>(ro 5541267) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 0 für 0 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>(1422185-06-5) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL</td>
<td>Einträge 0 für 0 Studien</td>
</tr>
<tr>
<td>Studienregister</td>
<td>ICTRP</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------</td>
<td>-------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>16.07.2019</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

13. (1380723-44-3) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL Einträge 28 für 8 Studien

14. (52CMIOWC3Y) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL Einträge 0 für 0 Studien

15. (ATZ) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL Einträge 3 für 3 Studien

Finale Suchstrategie:otecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR MPDL-3280a OR RG7446 OR ro5541267 OR 1380723-44-3 OR ATZ [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL Einträge 130 für 70 Studien

Treffen: 70
Duplikate: 4
Verbleibende Treffer: 66
<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>EU Clinical Trials Register</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>16.07.2019</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Probesuche</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Treffer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>tecentriq AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>25</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>atezolizumab AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>MPDL3280a AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>“MPDL 3280a” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>MPDL-3280a AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>RG-7446 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>RG7446 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>“RG 7446” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>ro5541267 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>ro-5541267 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>“ro 5541267” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>1422185-06-5 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>1380723-44-3 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>52CMI0WC3Y AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>ATZ AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<p>| Finale Suchstrategie | (tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR ro5541267 OR 1380723-44-3 OR ATZ) AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma) | 28 |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>16.07.2019</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Suchstrategie</th>
<th>Suchen in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Suche A: tecentriq ODER atezolizumab ODER MPDL3280a</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Suche B: MPDL-3280a ODER RG-7446 ODER RG7446</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Suche C: ro5541267 ODER ro-5541267 ODER 52CM10WC3Y</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Suche D: MPDL 3280a ODER RG 7446 ODER ro 5541267</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Suche E: ATZ</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Suche in „CAS-Number“, „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Suche F: 1422185-06-5 ODER 1380723-44-3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Treffer</th>
<th>Treffer Suche A: 62</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Treffer Suche B: 0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Treffer Suche C: 54</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Treffer Suche D: 0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Treffer Suche E: 1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Treffer Suche F: 14</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Summe: 131</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Duplikate: 68</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Verbleibende Treffer: 63</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>Suchstrategie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>clinicaltrials.gov</td>
<td>(Abraxane OR nab-Paclitaxel OR “nab Paclitaxel” OR ABI-007 OR “ABI 007” OR “Albumin Bound Paclitaxel” OR “Albumin-Bound Paclitaxel” OR “Protein Bound Paclitaxel” OR “Protein-Bound Paclitaxel”) [Intervention] AND (breast* OR mamma*) [Condition]</td>
</tr>
<tr>
<td><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></td>
<td>Verbleibende Treffer: 229</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>Suchstrategie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</td>
<td>(Abraxane OR nab-Paclitaxel OR “nab Paclitaxel” OR ABI-007 OR “ABI 007” OR “Albumin Bound Paclitaxel” OR “Albumin-Bound Paclitaxel” OR “Protein Bound Paclitaxel” OR “Protein-Bound Paclitaxel”) [Intervention] AND (breast* OR mamma*) [Condition]</td>
</tr>
<tr>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a></td>
<td>Treffer Suche: 324 records in 249 trials</td>
</tr>
<tr>
<td>17.07.2019</td>
<td>Duplikate: 20</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>Suchstrategie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EU Clinical Trials Register</td>
<td>(Abraxane OR nab-Paclitaxel OR “nab Paclitaxel” OR ABI-007 OR “ABI 007” OR “Albumin Bound Paclitaxel” OR “Albumin-Bound Paclitaxel” OR “Protein Bound Paclitaxel” OR “Protein-Bound Paclitaxel”) AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)</td>
</tr>
<tr>
<td><a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a></td>
<td>Treffer</td>
</tr>
<tr>
<td>16.07.2019</td>
<td>Verbleibende Treffer: 229</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Studienregister | Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
---|---
Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/innen/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche | 16.07.2019

Suchstrategie

Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:
Suche A: Abraxane ODER nab-Paclitaxel ODER nab Paclitaxel
Suche B: ABI-007 ODER ABI 007 ODER “Albumin Bound Paclitaxel”
Suche C: “Albumin-Bound Paclitaxel” ODER “Protein Bound Paclitaxel” ODER “Protein-Bound Paclitaxel”

Treffer

Treffer Suche A: 48
Treffer Suche B: 6
Treffer Suche C: 2
Summe: 56
Duplicat: 8
Verbleibende Treffer: 48

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.
### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zitat</th>
<th>Publikation</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zitat</th>
<th>Publikation</th>
<th>Ausschlussgrund siehe Tabelle 4-8</th>
</tr>
</thead>
</table>
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Register</th>
<th>Trefferzahl (exkl. Duplikate)</th>
<th>Ausgeschlossene Registereinträge</th>
<th>Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-13)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ClinicalTrials.gov</td>
<td>58</td>
<td>57</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>ICTRCP</td>
<td>66</td>
<td>64</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>EU-CTR</td>
<td>28</td>
<td>27</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>PharmNet.Bund</td>
<td>63</td>
<td>62</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Summe</td>
<td>$\sum=215$</td>
<td>$\sum=210$</td>
<td>$\sum=5$</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>NCT01898117</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01898117. Triple-B Study; Carboplatin-</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>(Triple-B) [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov">https://ClinicalTrials.gov</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>NCT02276300</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02276300. HER2- Peptide Vaccination of</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Patients With Solid Tumors (HER2) [online]. Stand: 03.2016. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>NCT02299999</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02299999. SAFIR02_Breast - Efficacy of</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Metastatic Breast Cancer (SAFIR02_Breast) [online]. Stand: 02.2019.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>NCT02322814</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02322814. A Study of Cobimetinib Plus</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, or</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as Initial</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Treatment for Participants With Triple-Negative Breast Cancer That</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Has Spread [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov">https://ClinicalTrials.gov</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>NCT02403271</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02403271. A Multi-Center Study of Ibrutinib</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Solid Tumors [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.g">https://ClinicalTrials.g</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>NCT02530489</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02530489. Nab-Paclitaxel and Atezolizumab</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Before Surgery in Treating Patients With Triple Negative Breast</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/">https://ClinicalTrials.gov/</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>NCT02543645</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02543645. A Study of Varilimumab and</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>NCT02605915</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02605915. Safety and Pharmacokinetics of</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>NCT02620280</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02620280. Neoadjuvant Therapy in TRIple</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Negative Breast Cancer With antiPDL1 (NeoTRIPaPDL1) [online]. Stand:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>02.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620280</a> [Zugriff:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>--------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>---------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>ICTRP</td>
<td></td>
<td></td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>-----------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Seite 291 von 506
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>-------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------------</td>
<td>-----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### EU-CTR

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>
### Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

**Stand: 19.09.2019**

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Atezolizumab (Tecentriq®)**
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschluss-grund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------------</td>
<td>-----------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

_Atezolizumab (Tecentriq®)_
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>

PharmNet.Bund – Klinische Prüfung

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-------</td>
<td>------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Register</th>
<th>Trefferzahl (exkl. Duplikate)</th>
<th>Ausgeschlossene Registereinträge</th>
<th>Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-69)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ClinicalTrials.gov</td>
<td>633</td>
<td>633</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>ICTRP</td>
<td>229</td>
<td>229</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>EU-CTR</td>
<td>43</td>
<td>43</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>PharmNet.Bund</td>
<td>48</td>
<td>48</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Summe</td>
<td>(\sum = 953)</td>
<td>(\sum = 953)</td>
<td>(\sum = 0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Liste ausgeschlossener Registereinträge für Suche nach RCT für indirekte Vergleiche
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>------------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-----------------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>118</td>
<td>NCT00281697</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00281697. A Study to Evaluate the Safety and</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Efficacy of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy in Previously</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Treated Metastatic Breast Cancer (RIBBON 2) [online]. Stand: 07.2013.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>119</td>
<td>NCT00289263</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00289263. Maintenance Chemotherapy in</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2006. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>120</td>
<td>NCT00294996</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00294996. Trial of Myocet in Metastatic</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Breast Cancer [online]. Stand: 03.2009. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>121</td>
<td>NCT00295893</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00295893. Combination Chemotherapy With or</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Without Trastuzumab in Treating Patients With Stage II or Stage III</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Breast Cancer [online]. Stand: 05.2019. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>122</td>
<td>NCT00301080</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00301080. D-cycloserine in the Management of</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain [online]. Stand:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>12.2013. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>123</td>
<td>NCT00311636</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00311636. Triptorelin in Preventing Early</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Menopause in Premenopausal Women Who Are Receiving Chemotherapy for</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer [online]. Stand: 06.2013.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>125</td>
<td>NCT00316407</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00316407. Lapatinib/Carboplatin/Paclitaxel in</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Previously Treated Ovarian or Breast Cancer Patients [online]. Stand:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>02.2011. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>126</td>
<td>NCT00320541</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00320541. A Trial of Paclitaxel and Bevacizumab</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>vs. Gemcitabine, Paclitaxel, and Bevacizumab in Advanced Breast</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Cancer [online]. Stand: 07.2013. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>127</td>
<td>NCT00334802</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00334802. Combination Chemotherapy of</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gemcitabine and Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer [online].</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Stand: 03.2010. URL:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>---------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>156</td>
<td>NCT00470548</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00470548. Abraxane and Alimta in Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 01.2018. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470548</a></td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**# Registernummer** | **Titel** | **Ausschlussgrund**
--- | --- | ---
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>226</td>
<td>NCT00785291</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT00785291. Paclitaxel, Nab-paclitaxel, or</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschluss-grund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>[255]</td>
<td>NCT01031446</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01031446. Cisplatin, Paclitaxel, and</td>
<td>A5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>

_Atezolizumab (Tecentriq®)_
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschluss-grund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Atezolizumab (Tecentriq®)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A
Stand: 19.09.2019

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>[335]</td>
<td>NCT01512199</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01512199. Phase 1b/2 Study of U3-1287</td>
<td>A1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Page 347 of 506
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-----------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>373</td>
<td>NCT01764022</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01764022. A Safety and Efficacy Study</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>[392]</td>
<td>NCT01881230</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01881230. 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</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>393</td>
<td>NCT01891357</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01891357. Phase II Trial to Validate</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Markers for a Response Evaluation of a Combined Therapy in Patients</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>With HER2+ Breast Cancer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Stand: 08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891357</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>394</td>
<td>NCT01898117</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01898117. Triple-B Study: Carboplatin-</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Breast Cancer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Stand: 05.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898117</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>395</td>
<td>NCT01901146</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01901146. Efficacy and Safety Study of</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ABP 980 Compared With Trastuzumab in Subjects With HER2 Positive</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Early Breast Cancer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Stand: 04.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901146</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>396</td>
<td>NCT01917578</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01917578. Study of Breast Cancer Shrinkage</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Modes After Neoadjuvant Chemotherapy With Whole-mount Serial Sections</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>and Three-dimensional Pathological and MRI Reconstruction</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Stand: 08.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917578</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>397</td>
<td>NCT01935492</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01935492. 8 Continuous vs 8</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Intermittent Cycles in First and Second Line in HER2 Neu Neg</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Metastatic Breast Cancer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Stand: 05.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935492</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>398</td>
<td>NCT01938833</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01938833. Romidepsin and Abraxane in</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Treating Patients With Metastatic Inflammatory Breast Cancer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>[online]. Stand: 12.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938833</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>399</td>
<td>NCT01940497</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01940497. A Study of the Safety of</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Subcutaneously Administered Trastuzumab (Herceptin) in</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Participants With Early and Locally Advanced Human Epidermal</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>[online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940497</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>400</td>
<td>NCT01953445</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01953445. Paclitaxel and BKM120 Before</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Surgery in Treating Patients With Stage II or III Estrogen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953445</a></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>401</td>
<td>NCT01953536</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT01953536. Safety and Efficacy Study of</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Vintafolide and Vintafolide Plus Paclitaxel Compared to</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Paclitaxel Alone in Participants With Triple Negative Breast</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>---------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Atezolizumab (Tecentriq®)**

Seite 356 von 506
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>468</td>
<td>NCT02425891</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02425891. 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)</td>
<td>A3</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
### Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschluss-grund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>518</td>
<td>NCT02876107</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT02876107. A Phase II Study of Using Panitumumab/Carboplatin/Paclitaxel (PaCT) Followed by</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>-------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>[537]</td>
<td>NCT03057600</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT03057600. Study of CB-839 in... Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschluss-grund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>546</td>
<td>NCT03150576</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT03150576. Platinum and Polyadenosine 5’Diphosphoribose Polymerisation (PARP) Inhibitor for Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and/or Germline BRCA (gBRCA) Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL:</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>------------------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>[622]</td>
<td>NCT03876886</td>
<td>ClinicalTrials.gov: NCT03876886. The Trial Comparing Dose-dense AC-T With TP as Adjuvant Therapy for TNBC With</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ICTRP</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>[644] CTRI2019020174</td>
<td>ICTRP: CTRI/2019/02/017445. A randomized, open label, balanced, multicenter, two-treatment, two-period, two-sequence, two-way crossover, single dose, bioequivalence study with pharmacokinetic endpoints of Paclitaxel Protein-Bound Particles for Injectable Suspension (albumin-bound) 100 mg/vial at a dose</td>
<td>A3</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>[671]</td>
<td>JPRN-</td>
<td>ICTRP: JPRN-UMIN000005145. Phase II trial evaluating</td>
<td>A5</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-------------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>-----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschluss-grund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>[754]</td>
<td>NCT00274456</td>
<td>ITRP: NCT00274456. A Randomized Phase II Study of Weekly or Every 3 Weeks ABI-007 Versus Every 3 Weeks Taxotere as First Line Therapy of Stage IV (Metastatic) Breast Cancer</td>
<td>A1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Seite 394 von 506
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>[781]</td>
<td>NCT00675259</td>
<td>ITRP: NCT00675259. Phase II Trial of Neoadjuvant Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td>A1</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-------</td>
<td>-------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>-------</td>
<td>----------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>847</td>
<td>NCT03304210</td>
<td>ICTRP: NCT03304210. Intraperitoneal Aerosolization of Albumin-stabilized Paclitaxel Nanoparticles for Stomach,</td>
<td>A2</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Atezolizumab (Tecentriq®)
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>879</td>
<td>2012-004489-17</td>
<td>EU-CTR: 2012-004489-17. WAVE: Tägliche nab-paclitaxel (Abraxane®) versus Epirubicin in Frauen mit frühem Brustkrebs</td>
<td>A1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

_Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>)_ Seite 409 von 506
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>----------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>[900]</td>
<td>2017-001111-36</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Atezolizumab (Tecentriq®)**
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Atezolizumab (Tecentriq®)
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Registernummer</td>
<td>Titel</td>
<td>Ausschlussgrund</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-----------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| 942  | 2016-003963-20       | Durvalumab (MEDI4736) in frail and elderly patients with metastatic NSCLC [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-  

Atezolizumab (Tecentriq®)
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Registernummer</th>
<th>Titel</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>[943]</td>
<td>2016-004126-42</td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[944]</td>
<td>2016-004359-57</td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[945]</td>
<td>2016-004734-22</td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[946]</td>
<td>2016-005147-17</td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[947]</td>
<td>2017-000920-81</td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[948]</td>
<td>2017-001111-36</td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>[949]</td>
<td>2017-001725-40</td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.
**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-82 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.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpassion130

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2 b</td>
<td>Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen</td>
<td><strong>Fragestellung</strong>&lt;br&gt;Die Studie IMpassion130 (WO29522) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs, die zuvor keine systemische Therapie (Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie) zur Behandlung der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Zielkriterien**

*Ko-primäre Zielkriterien zur Wirksamkeit (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)*

- Progressionsfreies Überleben (PFS = Progression-Free Survival); Bewertung durch den Prüfarzt (INV-PFS = Investigator-assessed PFS gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1 [RECIST v1.1])
- Gesamtüberleben (OS = Overall Survival)

**Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)*

- Objektive Ansprechrate (ORR = Objective Response Rate; Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1)
- Dauer des objektiven Ansprechens (DOR = Duration of Objective Response; gemäß Bewertung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit objektivem Ansprechen)
- Patientenberichtete Endpunkte (PRO = Patient-reported Outcomes) bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands (GHS = Global Health Status)/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL = Health-Related Quality of Life), gemessen als Zeit bis zur Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) für die Punkte 29 und 30 des Quality of Life Questionaire Core 30 (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
### Sicherheitsziele
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Häufigkeit des Neuauftretens von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA = Anti-Drug Antibodies), auch bezeichnet als anti-therapeutische Antikörper (ATA = Anti-Therapeutic Antibodies), gegen Atezolizumab und Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen der Immunantwort und der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie Sicherheit und Wirksamkeit

### Pharmakokinetische Ziele
- Charakterisierung der Pharmakokinetik von Atezolizumab bei gleichzeitiger Verabreichung von nab-Paclitaxel
- Charakterisierung der Pharmakokinetik von nab-Paclitaxel bei gleichzeitiger Verabreichung von Atezolizumab

### Explorative Ziele
- Bewertung der mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel assoziierten PRO zu Funktion und krankheits-/behandlungsbedingten Symptomen gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel gemäß EORTC QLQ-C30 und dem Brustkrebs-Modul QLQ-BR23
- Bewertung des gesundheitlichen Nutzens mittels European Quality of Life 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) zur gesundheitsökonomischen Modellierung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel
- Beurteilung explorativer prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer Biomarker in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe und Blut und deren Assoziation mit dem Krankheitsstatus und/oder dem objektiven Ansprechen auf die Studienbehandlung

### Formale Nullhypothese: Bezüglich des PFS besteht kein Unterschied zwischen den Studienarmen.


### Statistische Hypothese bezüglich des ko-primären Endpunkts OS

Beim OS bestehen in der Gesamtpopulation keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Methoden

Die Studie IMpassion130 ist eine globale, multizentrische, doppeltblinde, zweizielige, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie der Phase-III zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, triple-negative Brustkrebs, die zuvor keine systemische Therapie (Chemotherapie und/oder zielgerichtete Therapie) zur Behandlung der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben.

**Design der Studie IMpassion130**

i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 in eine Studienarmen randomisiert. Sie erhielten an den Tagen 1 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus entweder Atezolizumab (840 mg) oder Placebo durch intravenöse (i.v.) Infusionen sowie nab-Paclitaxel (100 mg/m² KOF) i.v. an Tag 1, 8 und 15. Bei Auftreten einer Progression gemäß RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt, oder inakzeptabler Toxizitäten wurde die Studienbehandlung beendet. Blieb eine Krankheitsprogression aus, konnten Atezolizumab, nab-Paclitaxel oder Placebo unabhängig voneinander aufgrund von Toxizität abgebrochen werden. Tumorproben wurden von einem zentralen Labor prospektiv auf eine PD-L1-Expression getestet (verwendeter Test: IHC VENTANA PD-L1 [SP142]). Geeignete Patienten wurden nach dem Vorhandensein von Lebermetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein), einer vorherigen Taxantherapie (ja vs. nein) und dem PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) stratifiziert. IC1/2/3 wird als PD-L1 IC+ bezeichnet und definiert Tumoren, deren Tumorfläche ≥ 1% mit PD-L1-färbenden Immunzellen jeglicher Intensität infiltriert ist.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
</table>
| 3b   | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- /Ausschlusskriterien), mit Begründung | **Änderungen des Studienprotokolls**  
Die erste Version des Protokolls wurde am 14.01.2015 veröffentlicht und insgesamt 7 Mal geändert (Änderungen auf lokaler und globaler Ebene). Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt.  
**Protokolländerung 1 (Version 2; Vereinigtes Königreich und Deutschland)**  
Version 2 (nur Vereinigtes Königreich) – 05.05.2015  
Folgende wesentliche Protokolländerungen erfolgten als Reaktion auf eine Anfrage von Seiten der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA):  
- Die Angaben zur erforderlichen Empfängnisverhütung von Frauen im gebärfähigen Alter wurden aktualisiert.  
- Die Frequenz der erforderlichen Schilddrüsenfunktionstests wurde erhöht, um eine regelmäßige Kontrolle während der Behandlung zu gewährleisten.  
- Das Verbot von Lebendimplungen im Vorfeld sowie nach der Behandlung mit Atezolizumab/Placebo wurde auf einen Zeitraum von 90 Tagen nach Absetzen von Atezolizumab/Placebo ausgeweitet.  
Version 2 (nur Deutschland) – 22.05.2015  
Folgende Änderungen – zusätzlich zu den oben genannten Protokolländerungen infolge der Anfrage durch die MHRA – erfolgten als Reaktion auf eine Anfrage des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI):  
- Die Einschlusskriterien wurden modifiziert, um eine vorhergehende endokrine Therapie als zulässige vorhergehende systemische Therapie zur Behandlung metastasierter Erkrankungen auszuschließen.  
- Die Anforderungen an die Empfängnisverhütung von Frauen im gebärfähigen Alter wurden präzisiert.  
- Die Ausschlusskriterien wurden um eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber nab-Paclitaxel oder einem anderen Trägerstoff ergänzt.  
**Protokolländerung 2 (Version 3; Global) – 03.08.2015**  
Diese globale Protokolländerung umfasste die oben beschriebenen kumulativen Änderungen von Version 2 (nur Vereinigtes Königreich) und Version 2 (nur Deutschland). Weitere wichtige Änderungen waren wie folgt:  
- Modifikation der Einschlusskriterien:  
  - Die Zielpopulation wurde um männliche Patienten mit triple-negativem Brustkrebs erweitert. |
<table>
<thead>
<tr>
<th>Itema</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>o Die Angaben zur erforderlichen Empfängnisverhütung wurden aktualisiert.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>o Der Ausschluss von Patienten mit Metastasen im zentralen Nervensystem wurde erläutert.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>o Die Patienten, deren PD-L1-Status aus anderen Studien bekannt war, wurden ausgeschlossen, um das Risiko der Abbildung einer nicht repräsentativen Population zu minimieren.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Die Richtlinien für den Umgang mit nab-Paclitaxel-assoziierten Toxizitäten wurden in Übereinstimmung mit der Produktbeschreibung aktualisiert und erläutert.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Einzelne Aspekte der Standardanforderungen zur Meldung sicherheitsrelevanter Ereignisse wurden aktualisiert und erläutert, darunter jene mit Bezug zu Schwangerschaften der weiblichen Partner männlicher Patienten.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Der Abschnitt zu Foundation Medicine wurde um eine Ausschlussklausel bezüglich des Verwendungszwecks der Ergebnisse der DNA-Sequenzierung ergänzt.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Protokolländerung 3 (Version 4; Global und Frankreich)**

**Version 4 (Global) – 20.11.2015**

- Eine systemische Immunaktivierung (SIA) wurde als potenzielles Risiko unter Atezolizumab bei Verabreichung in Kombination mit anderen Immunmodulatoren identifiziert. Eine Beschreibung der SIA wurde dem Protokoll beigefügt.
- Das Einschlusskriterium bezüglich repräsentativer Tumorproben wurde modifiziert. Falls kein Paraffinblock verfügbar war, mussten mindestens 20 ungefärbte Objektträger (zuvor 15 Träger) eingereicht werden. Weiterhin wurden Angaben zur Patienteneignung aufgrund der Quantität und Histologie von archiviertem und frischem Tumorgewebe aufgenommen.
- Das Einschlusskriterium der Studie bezüglich behandelter, asymptomatischer Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen wurde dahingehend präzisiert, dass Kleinhirnmetastasen zulässig sind (eine Vorgeschichte anderer infratentorieller Metastasen blieb weiterhin unzulässig).
Das Ausschlusskriterium bezüglich der Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung wurde auf Basis einer Ausweitung der Sicherheitsdatenbank dahingehend erweitert, dass Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit dermatologischen Manifestationen nur unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen wurden.

Die Angaben zur erforderlichen Empfängnisverhütung in den Einschluss- und Ausschlusskriterien und die Meldepflicht von Schwangerschaften wurden zur Sicherstellung der Konsistenz mit den aktuellen Sicherheitshinweisen für nab-Paclitaxel aktualisiert.

Die Obergrenze für den Anteil von Patienten mit Lebermetastasen wurde in Anbetracht der Ergebnisse jüngst abgeschlossener, randomisierter Atezolizumab-Studien gestrichen.

Version 4 (nur Frankreich) – 07.06.2016
Diese Protokolländerung umfasste die oben beschriebenen kumulativen Änderungen von Version 4 (global) sowie Präzisierungen bezüglich der aktualisierten Ansätze für den Umgang mit Atezolizumab-spezifischen UE, die im Zuge der jüngsten Aktualisierung der Atezolizumab-IB aufgenommen wurden.

Um eine Übereinstimmung mit den Richtlinien für den Umgang mit immunvermittelten UE sicherzustellen, welche ein(e) Absetzen/Unterbrechung der Behandlung erfordern, wie sie in der Atezolizumab-IB (Tabellen 32 bis 40) dargelegt werden, wurden diese Hinweise, entsprechend einer Anfrage der Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dem Studienprotokoll (Appendix 11) angefügt.

Zusätzlich wurde das Studienprotokoll um Richtlinien für den Umgang mit Pneumonitis als überlagernde, mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel-assoziierte Toxizität, erweitert.

Protokolländerung 4 (Version 5; Global und Frankreich)

Die Option, Patienten über eine anfängliche radiologische Progression hinaus zu behandeln, wurde inklusive der verbundenen Rationale und Abläufe, gestrichen. Wachsende Erfahrungen mit Checkpointinhibitoren deuteten darauf hin, dass das Ereignis einer Pseudoprogression (anfängliches Tumorwachstum gefolgt von einem Tumorrückgang) seltener auftritt als zunächst angenommen.

Die Bewertungskriterien der Tumorreaktion gemäß immunmodifizierter RECIST wurden gestrichen, um der Veränderung Rechnung zu tragen, dass Patienten nach einer Krankheitsprogression direkt in die Nachbeobachtung des Überlebens (Survival Follow-up) übergingen. Folglich wurde Appendix 4 (Immunmodifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) entfernt.

Die explorativen Ziele wurden modifiziert, um der Veränderung Rechnung zu tragen, dass Patienten nach einer Krankheitsprogression direkt in die Nachbeobachtung des
**Item** | **Charakteristikum** | **Studieninformation**
---|---|---
| Überlebens (Survival Follow-up) übergingen.  
- Die Daten zur klinischen Sicherheit und klinischen Aktivität der Mono- und Kombinationstherapien mit Atezolizumab wurden aktualisiert und berücksichtigen nun die jüngsten klinischen Befunde.  
- Die Information über die Zulassung von Atezolizumab zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinomen in den Vereinigten Staaten wurde ergänzt.  
- Die Dauer der Abstinenz oder die Anwendung von Mitteln zur Empfängnisverhütung mit einer Ausfallrate von < 1 % pro Jahr wurde für Frauen im gebärfähigen Alter für die Dauer der Behandlung von mindestens 90 Tagen auf mindestens 5 Monate nach der letzten Atezolizumab-Dosis ausgedehnt; dieses Vorgehen beruhte auf nicht-klinischen Daten und einer Neubewertung der bekannten Halbwertszeit von Atezolizumab.  
- Als krebspezifisches Ausschlusskriterium wurde die vollständige Bestrahlung des Gehirns in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der Randomisierung aufgenommen.  
- Der Ausschluss von Patienten mit negativem PD-L1-Status, der im Zuge der Voruntersuchung für die Aufnahme in eine andere Studie vermerkt worden war, wurde aus den Kriterien für eine Studienteilnahme gestrichen.  
- Der Zeitraum nach der letzten Atezolizumab-/Placebo-Dosis, für welchen sich Patienten zu einem Verzicht auf eine Lebendimpfung verpflichten mussten, wurde von 90 Tage auf 5 Monate ausgedehnt, basierend auf einer Neubewertung der bekannten Halbwertszeit von Atezolizumab.  
- Die Methoden zur Bewertung des PFS wurden revidiert. Dem unabhängigen Daten-Monitoringkomitee (iDMC = independent Data Monitoring Committee) wurde die Kompetenz zur Empfehlung übertragen, ob, auf Basis dieser Auswertung, die Studienergebnisse veröffentlicht und die Studie dem Sponsor gegenüber entblindet werden sollte.  
- Serologische Untersuchungen zur Erkennung des Epstein-Barr-Virus (EBV) wurden aus der Probennahme im Rahmen der Voruntersuchung gestrichen.  

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Seite 427 von 506
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Protokolländerung 5 (Version 6; nur Frankreich) – 27.11.2017</td>
<td>Das Protokoll wurde im Zuge einer Aktualisierung der Sicherheitshinweise für Atezolizumab geändert. Die Änderungen werden nachfolgend zusammengefasst:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Die mit Atezolizumab verbundenen Risiken wurden revidiert und umfassen nun auch Hypophysitis und Myokarditis.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Die Richtlinien für die Betreuung von Patienten, bei denen mit Atezolizumab-assoziierte UE auftreten, wurden überarbeitet und umfassen nun auch Richtlinien im Hinblick auf Hypophysitis und Myokarditis und stimmen nun mit Version 10 der Atezolizumab-IB überein.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Protokolländerung 6 (Version 7; Global) – 02.03.2018</td>
<td>Das Protokoll wurde überarbeitet, um der redaktionellen Anweisung der Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS; Spanien) nachzukommen, nach der die Richtlinien für den Umgang mit Atezolizumab-spezifischen UE als Anhang beigefügt werden sollten, statt auf Querverweise auf die Atezolizumab-IB zurückzugreifen. Diese Version ersetzt die globale Version 5 und auch Version 6 (Frankreich), die zuvor durch die gleichen Änderungen aktualisiert wurde:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Anhang 10 (mit Atezolizumab assoziierte Risiken und Richtlinien für den Umgang mit Atezolizumab-assoziierten UE) wurde dem Protokoll beigefügt, um die Notwendigkeit aufzuheben, für Betreuungsrichtlinien in der Atezolizumab-IB nachschlagen zu müssen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Abschnitt 5.1.1 wurde zur Übereinstimmung mit den aktuellen Formulierungen der Atezolizumab-Risiken überarbeitet und verweist auf den neu hinzugefügten Anhang 10.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Darüber hinaus wurde der Zeitraum, in dem Atezolizumab oder Placebo vor einem Absetzen der Behandlung sistiert werden konnte, von 42 Tagen auf 12 Wochen ausgedehnt, um mit den Standardrichtlinien bezüglich Atezolizumab übereinzustimmen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Die Risikomanagementempfehlungen bei Atezolizumab-assoziierten UE wurden überarbeitet und enthalten nun Nephritis.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Ein/ Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten

#### Einschlusskriterien

Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllten, waren für eine Studienteilnahme geeignet.

- Unterschriebene Einwilligungserklärung
- Frauen oder Männer ≥ 18 Jahre
- Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes, histologisch dokumentiertes triple-negatives Mammakarzinom (Nichtvorhandensein einer HER2-, ER- oder PgR-Expression)
  - HER2-Negativität lag bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien vor, entsprechend einer lokal durchgeführten Laboruntersuchung:
    - In-situ-Hybridisierung (ISH), unverstärkt (Verhältnis von HER2 zu CEP17 < 2,0 oder Durchschnittszahl von HER2-Genkopien in Einzelproben < 4 Signale/Zelle), oder
    - IHC 0 oder IHC 1 +. Falls mehr als ein Testergebnis vorlag und nicht alle Ergebnisse der Definition des Einschlusskriteriums entsprachen, konnte der Patient in Absprache mit dem Medical Monitor dennoch als geeignet erachtet werden.
  - ER- und PgR-Negativität wurden definiert als Ergebnisse der IHC-Analyse, laut denen < 1% der Zellen hormonelle Rezeptoren exprimieren.
- Keine vorhergehende Chemotherapie oder gezielte systemische Therapie für inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden TNBC
  - Strahlentherapie für metastasierte Erkrankungen war zulässig. Es bestand kein erforderlicher Mindestzeitraum für die Auswaschung nach der Strahlentherapie. Patienten sollten sich von den ersten Folgen der Bestrahlung erholt haben.
  - Eine vorhergehende neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie (einschl. Taxane) war zulässig, sofern die Behandlung ≥ 12 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde.
- Geeignet für eine Taxan-Monotherapie (d.h., Abwesenheit einer raschen klinischen Progression, lebensbedrohlicher viszeraler Metastasen oder der Notwendigkeit einer zügigen Kontrolle der Symptome/Erkrankung)
- Repräsentative Formalin-fixierte Paraffin-eingebettete (FFPE) Tumorproben (entweder aus Archiv- oder frischem, unbehandeltem Gewebe einer rezidivierten Erkrankung) in Paraffinblöcken (vorzugsweise) oder auf mindestens 20 ungefärbten Objektträgern mit dazugehörigem Pathologiebericht, der die ER-, PgR- und HER2-Negativität belegt (für detaillierte Gewebeanforderungen zum Zeitpunkt der Voruntersuchung siehe...
### Item Charakteristikum Studieninformation

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Protokoll Version 7, Anhang 8)</td>
<td>o Patienten, für die zu Studienbeginn weniger als 20 ungefärbte Objekträger vorlagen (jedoch nicht weniger als 12), konnten in Absprache mit dem Medical Monitor dennoch als geeignet eingestuft werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Das Tumorgewebe sollte im Hinblick auf die Gesamtzahl lebensfähiger Tumorzellen von guter Qualität sein und musste vor der Aufnahme auf seine PD-L1-Expression untersucht worden sein. Patienten, deren Tumorgewebe nicht auf eine PD-L1-Expression untersucht werden konnten, wurden als ungeeignet erachtet.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Sofern klinisch möglich, musste eine Tumorprobe einer rezidivierten, metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Erkrankung (falls zutreffend) eingereicht werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Zulässige Probenarten umfassten Vakuumbiopsien für tiefliegendes Tumorgewebe (mind. 3 Gewebekerne) oder Exzision, Inzision, Stanz- oder Zangenbiopsien für kutane, subkutane oder mukosale Läsionen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ FFPE-Tumorproben in Paraffinblöcken wurden bevorzugt.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Feinnadelbiopsien, Bürstenabstriche, Zellpellets nach einem Pleuraerguss, Knochenmetastasen und Lavageproben waren nicht zulässig.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Tumorgewebe aus Knochenmetastasen können nicht auf eine PD-L1-Expression getestet werden und wurden daher nicht angenommen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ ECOG-PS von 0 oder 1 (Protokoll Version 7, Anhang 7)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Lebenserwartung ≥ 12 Wochen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Messbare Erkrankung, gemäß RECIST v1.1; zuvor bestrahlte Läsionen wurden nur dann als messbare Erkrankung eingestuft, wenn die Krankheitsprogression an dieser Stelle seit der Bestrahlung eindeutig dokumentiert worden war.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Adäquate hämatologische und Endorgansfunction, definiert durch die folgenden, 14 Tage vor der ersten Studienbehandlung (Zyklus 1, Tag 1) erzielten Laborergebnisse:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ ANC ≥ 1.500 Zellen/µl (ohne Unterstützung durch den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor [G-CSF] in einem Zeitraum von 14 Tagen vor Zyklus 1, Tag 1)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Lymphozytenzahl ≥ 500/µl</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Atezolizumab (Tecentriq®)**

Seite 430 von 506
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>o Thrombozytenzahl ≥ 100.000/µl (ohne Transfusion in einem Zeitraum von 14 Tagen vor Zyklus 1, Tag 1)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl; Patienten konnten transfundiert werden oder eine Erythropoetin-Therapie erhalten, um dieses Kriterium zu erfüllen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o AST, ALT und alkalische Phosphatase ≤ 2,5 x obere Grenze des Normalwertes (ULN = Upper Limit of Normal), mit den folgenden Ausnahmen:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen: AST und ALT ≤ 5 x ULN</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>▪ Patienten mit dokumentierten Leber- oder Knochenmetastasen: alkalische Phosphatase ≤ 5 x ULN</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Bilirubinspiegel im Serum ≤ 1,25 x ULN; Patienten mit bekanntem Morbus Meulengracht, die einen Serumbilirubinspiegel von ≤ 3 x ULN aufwiesen, konnten aufgenommen werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o INR und aPTT ≤ 1,5 x ULN; dies bezog sich nur auf Patienten, die nicht mit Antikoagulantien behandelt wurden. Patienten, die eine Antikoagulantientherapie erhielten, sollten unter stabiler Dosis sein.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Ermittelte Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Abstinenz oder der Anwendung von Methoden zur Empfängnisverhütung mit einer Ausfallrate von &lt; 1 % pro Jahr während der Behandlung und für mindestens 5 Monate nach der letzten Atezolizumab/Placebo-Dosis oder für 1 Monat nach der letzten nab-Paclitaxel-Dosis, je nachdem, welche später verabreicht wurde.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Eine Frau wurde als gebärfähig erachtet, wenn sie ihre Menarche hatte, die Postmenopause noch nicht erreicht war (≥ 12 zusammenhängende Monate Amenorrhö ohne eine andere erkennbare Ursache als die Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Ovarien und/oder des Uterus).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Beispiele für Empfängnisverhütungsmittel mit einer Ausfallrate von &lt; 1 % pro Jahr umfassten die beidseitige Ligatur der Tuben, die Sterilisation des Mannes, die etablierte, ordnungsgemäße Anwendung einer hormonellen Kontrazeption oder Hormone freisetzende Intrauterinpessare (IUP) und Kupfer-IUP.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Für Männer: Zustimmung zur Abstinenz (Unterlassung heterosexuellen Geschlechtsverkehrs) oder der Anwendung von Maßnahmen zur Empfängnisverhütung sowie Zustimmung zur Unterlassung von Samenspenden, wie folgt definiert:

- Sofern weibliche Partner im gebärfähigen Alter oder schwangere weibliche Partner gemeldet worden waren, sollten Männer für die Dauer der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der letzten nab-Paclitaxel-Dosis abstinent bleiben oder ein Kondom benutzen. Ebenfalls sollten Männer in diesem Zeitraum auf eine Samenspende verzichten.
- Die Verlässlichkeit sexueller Abstinenz sollte im Verhältnis zur Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und gewohnten Lebensführung des Patienten bewertet werden. Zyklische Abstinenz (d. h. durch die Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethode) und Coitus Interruptus wurden als unzulässige Methoden zur Empfängnisverhütung erachtet.

Frauen, die die Postmenopause (≥ 12 Monate mit nicht therapiebedingter Amorrhö) erreicht hatten oder chirurgisch steril waren, mussten im Zeitraum von 14 Tagen vor der Einleitung des Studienmedikaments einen negativen Blutserum-Schwangerschaftstest vorlegen.

**Ausschlusskriterien**

Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen.

**Krebsspezifische Ausschlusskriterien**

- Rückenmarkskompression, die bis dato durch chirurgische Eingriffe und/oder Bestrahlung nicht endgültig behandelt worden war, oder zuvor diagnostizierte und behandelte Kompression des Rückenmarks ohne Beleg dafür, dass die Erkrankung über einen Zeitraum von > 2 Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil gewesen war.
- Bekannte ZNS-Erkrankung mit Ausnahme behandelter asymptomatischer ZNS-Metastasen, sofern die folgenden Kriterien erfüllt wurden:
  - Nur supratentorielle und zerebrale Metastasen waren zulässig (d. h. keine Metastasen im Mittelhirn, Pons, der Medulla oder des Rückenmarks)
  - Kein kontinuierlicher Bedarf an Kortikosteroiden zur Behandlung der ZNS-Erkrankung
  - Keine stereotaktische Bestrahlung in einem Zeitraum von 7 Tagen oder vollständige Bestrahlung des Gehirns in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der Randomisierung
  - Keine Hinweise auf ein zwischenzeitliches Fortschreiten zwischen der ZNS-gesteuerten Therapie und der radiologischen Voruntersuchung zur Studie
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item*</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>o Hinweis: Patienten mit neuen, asymptomatischen ZNS-Metastasen, die durch den Scan im Zuge der Voruntersuchung entdeckt wurden, sollten sich zur Behandlung der ZNS-Metastasen einer Strahlentherapie und/oder einem chirurgischen Eingriff unterziehen. Nach der Behandlung wurden die Patienten als geeignet erachtet, ohne dass vor der Aufnahme ein zusätzlicher Gehirn-Scan angefertigt werden musste, sofern alle anderen Kriterien erfüllt wurden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Leptomeningeale Erkrankung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Unkontrollierte Pleuraergüsse, Perikardergüsse oder Aszites. Patienten mit Verweilkathetern (z. B. PleurX®) wurden zugelassen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Unkontrollierte, tumorbedingte Schmerzen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Patienten, die narkotische Schmerzmittel benötigen, mussten bei Aufnahme in die Studie einem festgesetzten Behandlungsschema folgen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Symptomatische Läsionen (z. B. Knochenmetastasen oder Metastasen, die eine Kompression oder Einklemmung von Nerven [nerve impingement] verursachen), die für die Anwendung einer palliativen Strahlentherapie zugänglich waren, mussten im Vorfeld der Randomisierung behandelt werden. Patienten sollten sich von den Folgen der Bestrahlung erholt haben. Es gab keinen erforderlichen Mindestzeitraum für die Erholungsphase.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Asymptomatische, metastasierende Läsionen, deren weiteres Wachstum wahrscheinlich funktionale Defizite oder therapieresistente Schmerzen hervorrufen würde (z. B. eine epidurale Metastase, die bis dato nicht mit einer Rückenmarkskompression assoziiert worden war), mussten gegebenenfalls für eine lokoregionale Therapie im Vorfeld der Randomisierung in Betracht gezogen werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Unkontrollierte Hyperkalzämie (&gt; 1,5 mmol/l ionisiertes Calcium oder Calcium &gt; 12 mg/dl oder korrigiertes Serumcalcium &gt; ULN) oder symptomatische Hyperkalzämie, die eine fortgesetzte Bisphosphonat-Therapie erfordert.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Patienten, die Denosumab erhielten, mussten die Einnahme abbrechen und das Medikament für die Dauer der Studie durch ein Bisphosphonat ersetzen. Es gab keinen erforderlichen Mindestzeitraum für die Auswaschung von Denosumab.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie eigens zur Vorbeugung skelettbezogener Ereignisse erhielten und keine Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Hyperkalzämie vorwiesen, wurden als geeignet erachtet.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Andere maligne Erkrankungen als TNBC, die in einem Zeitraum von 5 Jahren vor der Randomisierung aufgetreten waren, mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko bezüglich Metastasen oder Tod sowie Erkrankungen, deren Behandlung voraussichtlich eine Heilung zur Folge haben würde</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Item | Charakteristikum | Studieninformation
---|---|---
| | (wie hinreichend behandeltes Carcinoma in situ in der Zervix oder Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome). |
| | Allgemeine medizinische Ausschlusskriterien |
| | • Schwangerschaft oder Laktation |
| | • Hinweise auf relevante, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche die Compliance mit dem Studienprotokoll oder die Auswertung der Ergebnisse beeinträchtigen, einschließlich signifikanter Erkrankungen der Leber (wie Zirrhose, ein unkontrolliertes, bedeutendes Anfallsleiden oder eine obere Einflussstauung) |
| | • Relevante kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzkrankheiten des Stadiums II gemäß NYHA-Klassifikation (NYHA = New York Heart Association), Myokardinfarkt in einem Zeitraum von 3 Monaten vor Randomisierung, instabile Herzrhythmusstörungen oder eine instabile Angina |
| | o Patienten mit einer bekannten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction) von $< 40\%$ wurden ausgeschlossen. |
| | o Patienten mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit, einem kongestiven Herzversagen, das nicht die oben genannten Kriterien erfüllt, oder einer LVEF von $< 50\%$ mussten einem festgesetzten Behandlungsschema folgen, das nach Ermessen des behandelnden Arztes und gegebenenfalls in Rücksprache mit einem Kardiologen optimiert wurde. |
| | • Schwere Infektion in einem Zeitraum von 4 Wochen vor Randomisierung, einschließlich aber nicht beschränkt auf eine Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen im Zuge einer Infektion, Bakteriämie oder einer schweren Pneumonie |
| | • Gabe von oralen oder i.v. Antibiotika im Zeitraum von 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1. Patienten, die eine regelmäßige Antibiotikaprophylaxe erhalten (z. B. um Exazerbationen aufgrund einer COPD zu verhindern oder infolge einer Zahnextraktion), wurden als geeignet erachtet. |
| | • Umfangreicher chirurgischer Eingriff in einem Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung oder in der Erwartung, dass ein umfangreicher chirurgischer Eingriff im Verlauf der Studie aus anderen Gründen als für die Diagnose erforderlich sein würde. Die Implantation eines zentralen Venenkatheters/mehrerer zentraler Venenkatheter (z. B. Portkatheter oder ähnliches) wurde nicht als umfangreicher chirurgischer Eingriff gewertet und war deshalb zulässig. |
| | • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber nab-Paclitaxel oder einem anderen Trägerstoff |
| | Mit Atezolizumab verbundene Ausschlusskriterien |
| | • Vorgeschichte einer schweren allergischen, anaphylaktischen oder anderen Überempfindlichkeitsreaktion auf chimäre oder
### Item Charakteristikum Studieninformation

Humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine

- Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Biopharmazeutika, die in den Ovarialzellen des Chinesischen Zwerghamsters hergestellt wurden, oder ggu. einem Bestandteil der Atezolizumab-Formulierung

- Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich aber nicht beschränkt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, eine mit dem Antiphospholipid-Syndrom assoziierte vaskuläre Thrombose, granulomatöse Poliangiitis, das Sjögren-Syndrom, das Guillain-Barré-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis und Glomerulonephritis
  - Patienten mit einer Vorgeschichte von autoimmunvermittelter Hypothyreose und festgesetzter Dosis eines Schilddrüsenersatzhormons wurden als für die Studie geeignet erachtet.
  - Patienten mit kontrolliertem Typ-I-Diabetes mellitus und festgesetztem Insulin-Dosierungsschema wurden als geeignet erachtet.
  - Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. ohne Psoriasis-Arthritis) wurden zugelassen, sofern sie die folgenden Bedingungen erfüllten:
    - Hautausschlag, der weniger als 10 % des Körperoberflächenbereichs bedeckt
    - Erkrankung war bei Studienbeginn gut kontrolliert und erfordernte topische Steroide mit nur geringer Wirksamkeit
    - Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung in den vergangenen 12 Monaten (kein Bedarf an Psoralen plus UV-A [PUVA], Methotrexat, Retinoide, biologische Wirkstoffe, orale Calcineurininhibitoren oder hochwirksame oder orale Steroide)

- Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder Transplantation eines soliden Organs

- Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose (einschl. Pneumonitis), arzneimittelinduzierten Pneumonitis, organisierende Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans, kryptogene organisierende Pneumonie) oder Hinweise auf eine aktive Pneumonitis in der Computertomografie (CT). Eine Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Strahlungsfeld (Fibrose) wurde als zulässig erachtet

- Positiver HIV-Test

- Aktive Hepatitis B (definiert als positives Ergebnis eines Hepatitis B Surface Antigen [HBsAg]-Tests) oder Hepatitis C
  - Patienten mit einer früheren HBV-Infektion (Hepatitis-B-Virus)
Item | Charakteristikum | Studieninformation
--- | --- | ---
| | oder einer „resolved“ HBV-Infektion (definiert als negatives Ergebnis eines HBsAg-Tests und positives Ergebnis eines Hepatitis B Core Antigen-Antikörpertests [Anti-HBc]) wurden als geeignet angesehen. |  
| | o Patienten mit positivem Ergebnis eines Tests auf HCV-Antikörper (Hepatitis-C-Virus) wurden nur als geeignet eingestuft, wenn die HCV-RNA eine negative Polymerase-Kettenreaktion (PCR = Polymerase Chain Reaction) aufwies. |  
| | • Aktive Tuberkulose |  
| | • Erhalt einer Lebendimpfung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder in der Erwartung, dass eine solche Lebendimpfung im Verlauf der Studie erforderlich sein würde. Die Patienten mussten einwilligen, in einem Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung, während der Behandlung oder innerhalb der 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo keine Lebendimpfungen (z. B. FluMist®) zu erhalten. |  
| | • Vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien, einschließlich der therapeutischen Antikörper Anti-CTLA-4, Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1 |  
| | • Behandlung mit systemischen, immunstimulierenden Wirkstoffen (einschl. aber nicht beschränkt auf Interferone und IL-2) in einem Zeitraum von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, welcher Zeitraum der kürzere ist) vor der Randomisierung |  
| | • Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen systemischen Immunsuppressiva (einschl. aber nicht beschränkt auf Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-TNF in einem Zeitraum von 2 Wochen vor Randomisierung oder in der Erwartung, dass eine Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva im Verlauf der Studie erforderlich sein würde |  
| | o Patienten, die akut ein niedrig dosiertes, systemisches Immunsuppressivum erhalten haben (z. B. eine Einmaldosis Dexamethason gegen Übelkeit) konnten in die Studie aufgenommen werden. |  
| | o Patienten mit der Vorgeschichte einer allergischen Reaktion auf i.v. verabreichtes Kontrastmittel, die eine Vorbehandlung mit Steroiden benötigten, wurden bei Studienbeginn sowie nachfolgend mittels Magnetresonanztomografie (MRT) auf Tumore überprüft. |  
| | o Die Nutzung zu inhalierender Kortikosteroide zur Behandlung von COPD, von Mineralkortikosteroiden (z. B. Fludrocortison) für Patienten mit orthostatischer Hypotension und niedrig dosierten, ergänzenden Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebennierenrindeninsuffizienz war zulässig. |
Sponsor der Studie war die Roche Registration GmbH (RRG). Der Sponsor ist verantwortlich für die Gesamtleitung der Studie (Monitoring), die Arzneimittelversorgung, die Datenverwaltung, die statistische Analyse, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse, den Prozess zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und das Medical Writing im Studienbericht.


<table>
<thead>
<tr>
<th>Land</th>
<th>Zentren (Anzahl)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Argentinien</td>
<td>11 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Australien</td>
<td>42 (8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Belgien</td>
<td>24 (6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Bosnien und Herzegowina</td>
<td>1 (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Brasilien</td>
<td>59 (10)</td>
</tr>
<tr>
<td>Chile</td>
<td>16 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Costa Rica</td>
<td>15 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutschland</td>
<td>88 (20)</td>
</tr>
<tr>
<td>Estland</td>
<td>2 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Finnland</td>
<td>1 (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Frankreich</td>
<td>28 (11)</td>
</tr>
<tr>
<td>Griechenland</td>
<td>7 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Guatemala</td>
<td>3 (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hongkong</td>
<td>4 (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Italien</td>
<td>5 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Japan</td>
<td>65 (27)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kanada</td>
<td>43 (11)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kolumbien</td>
<td>2 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Lettland</td>
<td>5 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Mexiko</td>
<td>25 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Norwegen</td>
<td>4 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Österreich</td>
<td>4 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Panama</td>
<td>6 (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Polen</td>
<td>21 (6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Republik Korea</td>
<td>56 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Russische Föderation</td>
<td>34 (7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Schweden</td>
<td>2 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Schweiz</td>
<td>5 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Serbien</td>
<td>2 (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Singapur</td>
<td>8 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Slowenien</td>
<td>3 (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Spanien</td>
<td>20 (8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Taiwan</td>
<td>7 (4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Thailand</td>
<td>5 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Tschechische Republik</td>
<td>10 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Türkei</td>
<td>10 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ukraine</td>
<td>18 (4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ungarn</td>
<td>9 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Vereinigte Staaten</td>
<td>187 (49)</td>
</tr>
<tr>
<td>Vereinigtes Königreich</td>
<td>44 (9)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Dosierung und Verabreichung

Atezolizumab oder Placebo
Atezolizumab 840 mg oder Placebo wurde als i.v. Infusion q2w verabreicht. Die Gabe erfolgte in einer Umgebung mit medizinischen Notfalleinrichtungen und Personal, das für die Überwachung und Handhabung medizinischer Notfälle ausgebildet wurde. Eine Reduktion der Dosis von Atezolizumab/Placebo war unzulässig.


In einem Zeitraum von 60 Minuten vor Gabe der ersten und aller weiteren Infusionen, sowie nach Infusion, falls klinisch angezeigt, wurden die Vitalwerte des Patienten (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und...
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item*</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Das Placebo bestand aus dem Vehikel ohne den Antikörper und wurde in gläsernen Durchstechflaschen des Typs 1 gemäß USP/Ph. Eur. mit einem Fassungsvermögen von 20 cm³ als farblose, sterile, konservierungsmittelfreie, klare Flüssigkeit zur i.v. Verabreichung zur Verfügung gestellt. Die Durchstechflasche enthielt ungefähr 20 ml der Lösung. Die Formulierung setzte sich aus 20 mM Histidinacetat, 120 mM Saccharose und 0,04 % Polysorbat 20 mit einem pH-Wert von 5,8 zusammen.</td>
<td>Nab-Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28 Tage-Zyklus über 30 Minuten intravenös verabreicht (3 Wochen Gabe/1 Woche Pause). Die Startdosis betrug 100 mg/m² KOF. Die einzelnen Dosierungen konnten nicht häufiger als alle 7 Tage verabreicht werden. Dosisanpassungen waren zulässig. Die Zentren wurden angewiesen, ihren institutionellen Standards zu folgen, um die nab-Paclitaxel-Dosis für adipöse Patienten zu bestimmen und die Dosen im Fall von Gewichtsveränderungen anzupassen. Bleib eine Krankheitsprogression oder eine unzulässige Toxizität aus, sollte nab-Paclitaxel für mindestens 6 Zyklen verabreicht werden. Eine maximale Zyklenzahl war nicht vorgegeben.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Dosisanpassung oder Unterbrechung</strong></td>
<td>Nab-Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28 Tage-Zyklus über 30 Minuten intravenös verabreicht (3 Wochen Gabe/1 Woche Pause). Die Startdosis betrug 100 mg/m² KOF. Die einzelnen Dosierungen konnten nicht häufiger als alle 7 Tage verabreicht werden. Dosisanpassungen waren zulässig. Die Zentren wurden angewiesen, ihren institutionellen Standards zu folgen, um die nab-Paclitaxel-Dosis für adipöse Patienten zu bestimmen und die Dosen im Fall von Gewichtsveränderungen anzupassen. Bleib eine Krankheitsprogression oder eine unzulässige Toxizität aus, sollte nab-Paclitaxel für mindestens 6 Zyklen verabreicht werden. Eine maximale Zyklenzahl war nicht vorgegeben.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Nab-Paclitaxel</strong></td>
<td>Atezolizumab (Tecentriq®)</td>
</tr>
<tr>
<td>Itema</td>
<td>Charakteristikum</td>
<td>Studieninformation</td>
</tr>
<tr>
<td>-------</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>6a</td>
<td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td>
<td>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte: progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Progressionsfreies Überleben</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PFS wurde als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression definiert, wobei die Progression durch den Prüfarzt durch eine Tumorbewertung gemäß RECIST v1.1 bewertet wurde, oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welcher Fall zuerst eintrat.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Auf diese PFS-Analyse wurde die Typ-I-Fehlerkontrolle angewendet.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesamtüberleben</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Das OS wurde als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tag des Todes durch jegliche Ursache definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet worden waren, wurden zu dem Datum zensiert, für das ihr Überleben bekannt war. Patienten, für die nach Studienbeginn keine weiteren Informationen eingereicht worden waren, wurden zu dem Datum der Randomisierung zensiert.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>were zulässig. Richtlinien für den Fall einer Toxizität sind im Protokoll dargelegt.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Falls der Prüfarzt der Ansicht war, dass eine Toxizität auf nur eine Komponente der Studienbehandlung zurückzuführen war (z. B. Atezolizumab/Placebo oder nab-Paclitaxel) und die Verabreichung dieser Komponente verzögert oder angepasst werden musste, konnte die andere Komponente dennoch verabreicht werden, sofern keine Kontraindikation vorlag. Falls sich die Verabreichung von nab-Paclitaxel erwartungsgemäß um mehr als 2 Wochen verzögerte, sollte Atezolizumab/Placebo ohne die Chemotherapie verabreicht werden, sofern keine Kontraindikation vorlag.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Wenn eine Studienbehandlung aufgrund einer auf Atezolizumab/Placebo oder nab-Paclitaxel zurückzuführenden Toxizität vorübergehend unterbrochen wurde, musste der Behandlungszyklus erneut begonnen werden, sodass die Atezolizumab-/Placebo- und nab-Paclitaxel-Infusionen weiterhin synchron verabreicht wurden. Grundsätzlich galt, dass der Beginn eines Zyklus verschoben werden konnte, um die Erholung von einer Toxizität zu gewährleisten, es jedoch innerhalb der Zyklen nicht zu Verzögerungen kommen sollte.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*  
Seite 439 von 506
## Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (definiert für die Gesamtpopulation und die PD-L1 IC+ Population)

- **Objektive Ansprechrate (ORR = Objective Response Rate)** gemäß Bewertung durch den Prüfarzt (Response-evaluable-Population; RECIST v1.1)
- **Dauer des objektiven Ansprechens (DOR = Duration of Objective Response)** gemäß Bewertung durch den Prüfarzt (DOR-evaluable Population; RECIST v1.1)
- **Patientenberichtete Endpunkte (PRO = Patient Reported Outcomes):** Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) des allgemeinen Gesundheitszustands/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL = Health-related Quality of Life; Punkte 29 und 30 des QLQ-C30 der EORTC) e.g. patientenberichtete Outcomes.

### Objektive Ansprechrate


### Dauer des objektiven Ansprechens

Die DOR wurde als der Zeitraum vom ersten Eintreten eines dokumentierten, unbestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zum Tag der Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder des Todes durch jegliche Ursache definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Daten von Patienten, die weder eine Krankheitsprogression erfuhrten noch verstarben, wurden im Zuge der letzten Tumorbewertung zensiert. Falls nach dem Tag des ersten Eintretens des CR oder PR keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurden zum Tag des ersten Eintretens eines CR oder PR zensiert.

### Bewertungen von Tumoren und des objektiven Ansprechens

Untersuchungen bei Studienbeginn (Baseline) beinhalten CT- (mit oralem/i.v. Kontrastmittel sofern nicht kontraindiziert) oder MRT-Scans der Brust, des Abdomens und des Beckens. Eine Spiral-CT der Brust konnte durchgeführt werden, war jedoch nicht vorgeschrieben. Um ZNS-Metastasen auszuschließen, wurde ein CT- (mit Kontrastmittel) oder MRT-Scan des Kopfs durchgeführt. Ein Knochen- oder PET-Scan wurde vorgenommen, um Knochenmetastasen zu identifizieren. Sofern klinisch indiziert erfolgte ein CT-Scan des Halses.

Alle bekannten Krankheitslokalisationen wurden im Zuge der Untersuchungen zu Studienbeginn dokumentiert und bei jeder nachfolgenden Tumorbewertung erneut beurteilt. Im Verlauf der Studie wurden die gleichen radiologischen Verfahren angewendet wie bei den Untersuchungen zu Studienbeginn (z. B. das gleiche Kontrastmittelprotokoll).
Item | Charakteristikum | Studieninformation
--- | --- | ---
| | für CT und/oder MRT). Das Tumoransprechen und die Dauer des Ansprechens wurde durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bewertet. Falls möglich, wurden die Beurteilungen jeweils stets vom gleichen Gutachter vorgenommen, um über die einzelnen Besuche hinweg eine interne Konsistenz zu wahren. Die Ergebnisse wurden noch vor der Dosierung im nächsten Zyklus durch den Prüfarzt überprüft.

Tumorbewertungen wurden in den ersten 12 Monaten nach der Randomisierung alle 8 Wochen (± 1 Woche) und danach, ungeachtet etwaiger Behandlungsverzögerungen, alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression, zum Widerruf der Zustimmung, zum Tod oder zum Abbruch der Studie durch den Sponsor vorgenommen, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Falls der Patient die Studienbehandlung noch vor einer radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 abbrach oder bei Nichtvorhandensein einer radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 eine neue Krebstherapie begann, wurde dieser Zeitplan zur Beurteilung des Tumoransprechens beibehalten.

Scans wurden einem unabhängigen Bewertungskomitee (IRC = Independent Review Comitee) zum zentralen Review vorgelegt.

**Patientenberichtete Endpunkte**


**EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23**

Bei den EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 handelt es sich um validierte und verlässliche Messinstrumente zur Selbsteinschätzung. [37, 40] Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, welche aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Er umfasst 30 Fragen aus 5 Dimensionen: körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen GHS/globale HRQoL, 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und 5 Items zu weiteren Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) sowie die vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Schwierigkeiten der Behandlung. Bei ihrer Einschätzung sollten sich die Patienten auf die vergangene Woche beziehen.

Der EORTC QLQ-BR23 umfasst 23 zusätzliche Fragen zur Skalierung von 4 Symptomen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome, Armsymptome und Haarausfall) sowie zur Skalierung von 4 funktionellen Aspekten (Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Aktivität und Freude an Sex), wobei sich die Patienten bei ihren Antworten ebenfalls auf die vergangene Woche beziehen sollten. Da der EORTC QLQ-BR23 weder mit Männern entwickelt noch getestet wurde, füllten männliche Patienten den EORTC QLQ-BR23 im Rahmen dieser Studie nicht aus.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Häufigkeit, Art und Schwere der UE klassifiziert nach NCI CTCAE v4.0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>UE von speziellem Interesse</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Änderung der Vitalzeichen, körperlichen Befunde oder der Laborparameter</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Auftreten ATA gegenüber Atezolizumab und Analyse möglicher Korrelationen zwischen der Immunantwort und der Pharmakokinetik sowie Sicherheit und Wirksamkeit</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Seite 442 von 506
**Item 6b** | Charakteristikum: Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Studieninformation: Änderungen der geplanten Analysen
---|---|---
   | Es wurde keine IPCW-Analyse (Inverse Probability of Censoring Weighting) durchgeführt, da nur 29 Patienten (3,2 %) zu einer anderen Checkpoint-Inhibitor-Therapie wechselten. In diesem Fall war die Methode nicht anwendbar.

**Item 7** | Fallzahl |
---|---

**Item 7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Statistische Hypothese und vorgesehene Stichprobengröße
---|---|---
   | An dieser Studie sollten planmäßig ca. 900 Patienten teilnehmen. Die Rekrutierung umfasste schließlich 902 Patienten (je 451 Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel sowie unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).
   | Die Schätzung der für die Demonstration der Wirksamkeit bezüglich des PFS in der Gesamtpopulation notwendigen Zahl an Ereignissen (600 PFS-Ereignisse, 67 % von 900) basierte auf folgenden Annahmen:
   | • Beidseitiger, stratifizierter Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,005 (beidseitig) in der Gesamtpopulation.
   | • Ca. 95 % statistische Power bezüglich des PFS in der Gesamtpopulation.
   | • Medianes PFS von 6 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und von 10 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (einer HR von 0,6 entsprechend) in der Gesamtpopulation.
   | • Initiale Verzögerung des Einsetzens eines Behandlungseffektes von 2 Monaten.
   | • 5 % jährlicher Loss-to-Follow-up.
   | • Keine Interimsanalyse für PFS in der Gesamtpopulation.
   | Die erwartete Zeit für die Patientenaufnahme war 26 Monate. Auf Basis dieser Annahmen würde das Erreichen der erforderlichen Zahl an PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation Erwartungen zufolge im Monat 30 eintreten.

   | Ebenfalls auf der Grundlage dieser Annahmen wurde davon ausgegangen, dass eine HR von 0,72 oder besser in einer statistisch signifikanten Differenz zwischen den Behandlungsarmen resultiert (d. h., der Analyse wird eine HR von 0,72 als kleinste nachweisbare Differenz zugrunde gelegt). Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um 2,3 Monate: von 6 Monaten unter Placebo + nab-Paclitaxel auf 8,3 Monate unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).
   | Zu diesem Zeitpunkt wurden in der PD-L1 IC+ Population zusätzlich die abschließende PFS-Analyse sowie für beide Populationen eine 1. Analyse zum OS durchgeführt.

   | Unter Annahme einer PD-L1-Positivitätsrate von 40 % und einem medianen PFS von 6 Monaten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm und 12 Monaten im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (einer HR von 0,5 entsprechend) in der PD-L1 IC+ Population, wurden circa 215 PFS-Ereignisse erwartet (59,8 % von 360 PFS-Ereignissen). Dies entspricht einer statistischen Power von ca. 75 % und der kleinsten nachweisbaren Differenz einer HR = 0,57 (einer Steigerung um circa 4,5 Monate von 6 auf 10,5 Monate entsprechend).


Die Zeitplanung, die 1. und die 2. Analyse sowie die abschließende Analyse des OS stehen in Abhängigkeit von den Ergebnissen der abschließenden Analyse des PFS als ko-primärem Endpunkt und der ORR als sekundärem Endpunkt, wie in Tabelle 3 des CSR beschrieben, in der auch die vorgegebenen Schwellenwerte für die verschiedenen Szenarien dargelegt werden.

Die abschließende Analyse wird ca. 56 Monate nach FPI durchgeführt (FPI: 23.06.2015). Das entspricht dem Zeitpunkt, an dem basierend auf der folgenden Annahme schätzungsweise die irn Voraus kalkulierte Anzahl an Todesfällen erreicht sein wird:

- Zweiseitiger, stratifizierter Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,05 (beidseitig) in der Gesamtpopulation (ITT).
- Etwa 88 % statistische Power bezüglich OS in der Gesamtpopulation (ITT).
- Medianes OS von 16 Monaten unter Placebo + nab-Paclitaxel und von 20,5 Monaten unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (einer HR von 0,78 entsprechend) in der Gesamtpopulation (ITT).
- Erfüllung der Proportionalitätsannahme angenommen.
- 5 % jährlicher Loss-to-Follow-up.
- Interimanalysen bei circa 50 % und 80 % des Informationsanteils.

Die erwartete Zeit für die Patientenaufnahme war 26 Monate. Auf Basis dieser Annahmen würde das Erreichen der erforderlichen Gesamtzahl an OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation (ITT) Erwartungen zufolge im Monat 56 ($\alpha = 0,05$; bei $\alpha = 0,04$ im Monat 62) eintreten.

Wird die Null-Hypothese einer fehlenden Differenz im OS der Gesamtpopulation (ITT) zurückgewiesen, wird das OS in der PD-L1 IC+ Population mit den gleichen $\alpha$ überprüft wie das OS in der Gesamtpopulation.

Es wurde eine PD-L1 IC+ Rate von 40 % und ein medianes OS von 16 Monaten unter Placebo + nab-Paclitaxel bzw. von 22,5 Monaten unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (einem HR von 0,71 entsprechend) angenommen. Hieraus ergeben sich ca. 251 ($\alpha = 0,05$; bei $\alpha = 0,04$: 268) erwartete OS-Ereignisse in dieser Patientengruppe, was einer statistischen Power von 76 % entspricht.
### Item 7b
**Charakteristikum**: Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch


### Item 8
**Charakteristikum**: Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge


### Item 8a
**Charakteristikum**: Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung

**Studieninformation**: Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung und Feststellung der Eignung für die Studienteilnahme wurden im Studienzentrum demografische Angaben und Ausgangswerte in das Interactive Voice/Web Response System (IxRS) eingetragen. Für zur Studienteilnahme geeignete Patienten erhielten das Studienzentrum die Patientenidentifikationsnummer und die Zuweisung zur Behandlung durch das IxRS.

### Item 8b
**Charakteristikum**: Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)

**Studieninformation**: Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 mittels permutierter Blockrandomisierung einem der beiden Behandlungsarme: Atezolizumab + nab-Paclitaxel oder Placebo + nab-Paclitaxel zugewiesen. Eine Randomisierung in permutierten Blöcken wurde angewendet, um die Teilnahme einer ungefähr gleich Anzahl an Patienten in jedem Behandlungsarm unter Berücksichtigung der Ausgangswerte der folgenden Stratifizierungsfaktoren sicherzustellen:
- Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein)
- Vorherige Taxantherapie (ja vs. nein)
- PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3)

### Item 9
**Charakteristikum**: Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)

**Studieninformation**: Die Studienzentren erhielten von der Firma Bracket, welche für das IxRS zuständig war, für jeden zur Studienteilnahme geeigneten Patienten eine spezifische Randomisierungsnummer und die jeweilige Gruppenzuordnung.

### Item 10
**Charakteristikum**: Randomisierung, Durchführung

**Studieninformation**: Die Studienzentren erhielten von der Firma Bracket, welche für das IxRS zuständig war, für jeden zur Studienteilnahme geeigneten Patienten eine spezifische Randomisierungsnummer und die jeweilige Gruppenzuordnung.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>11b</td>
<td>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</td>
<td>Ein zu Atezolizumab identisches Placebo wurde verabreicht (i.v. Infusion). Placebo wurde in einem Vial bereitgestellt, welches nur die Hilfsstoffe beinhaltet, nicht den Wirkstoff Atezolizumab.</td>
</tr>
<tr>
<td>Item</td>
<td>Charakteristikum</td>
<td>Studieninformation</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------------</td>
<td>-------------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Typ-I-Fehlerkontrolle**<br>Der Typ-I-Fehler (α) für diese Studie betrug 0,05 (beidseitig). Der Typ-I-Fehler wurde im Hinblick auf die folgenden Wirksamkeitsendpunkte überprüft:<br>- **Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt Prüfarzt-bewertetes PFS (INV-PFS) gemäß RECIST v1.1 in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population**<br>- **Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt OS in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population**<br>- **Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt Prüfarzt-bewertete ORR gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit messbarer Erkrankung**<br>Der Typ-I-Fehler wurde durch den Vergleich dieser Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen entsprechend dem folgenden Testverfahren kontrolliert (siehe Abbildung).
Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurden PFS und OS als ko-primäre Endpunkte und die ORR als sekundärer Endpunkt in der Gesamtpopulation und der PD-L1 IC+ Population wie folgt überprüft:

1. $\alpha (0,05)$ wurde auf PFS (0,01) und OS (0,04) aufgeteilt. Der dem PFS zugeordnete Typ-I-Fehler wurde ferner auf das PFS der Gesamtpopulation (0,005) und das PFS der PD-L1 IC+ Population aufgeteilt (0,005).

Tests bezüglich des PFS und der ORR:


Test bezüglich OS:

### Ko-primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

Folgende Analysen wurden für die beiden unter Punkt 6a beschriebenen PFS-Endpunkte durchgeführt:

- Vergleich der Studienarme basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifizierungsfaktoren entsprachen den Faktoren, die der Randomisierung zugrunde gelegt worden waren und wurden mithilfe der IxRS-Technologie bestimmt. Es werden die Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse und einer stratifizierten Analyse mit auf dem elektronischen Prüfbogen (eCRF = electronic Case Report Form) basierenden Stratifizierungsfaktoren vorgelegt.


### Ko-primärer Endpunkt: Gesamtüberleben

Die Analyse des OS erfolgte analog der Methodik der PFS-Analyse.

### Sekundäre Endpunkte

**Objektive Ansprechrate**


---

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item²</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
</table>
### Dauer des objektiven Ansprechens


### Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) des allgemeinen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GHS/HRQoL) der Punkte 29 und 30 des EORTC QLQ-C30 wurden analysiert. Die Verschlechterung des GHS/der HRQoL wurde durch die folgenden Kriterien definiert:


2. Der Rückgang um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bestand für mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen oder auf einen entsprechenden Rückgang folgte innerhalb von 3 Wochen nach der letzten Bewertung der Tod des Patienten oder das Absetzen der Behandlung.

Im Zuge der Analyse wurden ausschließlich Patienten mit GHS/HRQoL-Ausgangswerten (Baseline) und mindestens einem Folgewert (post-Baseline) berücksichtigt. Patienten, die bis zu dem Zeitpunkt, an dem die letzte PRO-Beurteilung abgeschlossen wurde, keine Verschlechterung gezeigt hatten, wurden gemäß diesem Datum zensiert. Die Zeiten bis zur Verschlechterung des GHS/der HRQoL der beiden Behandlungsarme wurden anhand der Methode miteinander verglichen, die auch für die Auswertung des PFS als primärem Endpunkt angewendet wurde. Die Rate vollständiger PRO-Angaben und Gründe für fehlende Daten wurden zum jeweiligen Zeitpunkt für jeden Behandlungsarm einzeln zusammengefasst.

Darüber hinaus wurden die Auswirkungen einer nicht dem Protokoll entsprechenden Therapie (NPT = Non-Protocol Therapy) auf die TTD des GHS/der HRQoL als PRO-Endpunkt im Zuge einer Sensitivitätsanalyse beurteilt. Patienten, die eine NPT erhielten, wurden gemäß der letzten PRO-Beurteilung vor der Einleitung der NPT zensiert.

### Subgruppenanalysen laut CSR

Um die Konsistenz der Studienergebnisse über die demografischen Merkmale und Ausgangswerte der Patienten zu untersuchen, wurden PFS, OS und ORR in den entsprechenden Subgruppen untersucht. Hierfür wurden Zusammenfassungen des PFS und des OS, beinhaltend Schätzungen der nicht stratifizierten HR (Cox-Modell proportionaler Risiken) und Kaplan-Meier-Schätzungen des Median, für jedes Niveau der kategorialen Variablen erstellt. Die ORR wurde für jedes Niveau der qualitativen

### Item 12b

Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen

---

### Subgruppenanalysen laut CSR

Um die Konsistenz der Studienergebnisse über die demografischen Merkmale und Ausgangswerte der Patienten zu untersuchen, wurden PFS, OS und ORR in den entsprechenden Subgruppen untersucht. Hierfür wurden Zusammenfassungen des PFS und des OS, beinhaltend Schätzungen der nicht stratifizierten HR (Cox-Modell proportionaler Risiken) und Kaplan-Meier-Schätzungen des Median, für jedes Niveau der kategorialen Variablen erstellt. Die ORR wurde für jedes Niveau der qualitativen
### Itema | Charakteristikum | Studieninformation
--- | --- | ---
 |  | Variablen zusammengefasst. Die Übertragbarkeit des beobachteten Behandlungseffekts von Atezolizumab + nab-Paclitaxel gegenüber Placebo + nab-Paclitaxel auf das Prüfarzt-bewertete PFS und das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation wurde in prädefinierten Subgruppen untersucht, die nach grundlegenden demografischen und Krankheitsmerkmalen gebildet wurden. **Sensitivitätsanalysen laut CSR**
 |  | Sensitivitätsanalyse des progressionsfreien Überlebens
 |  | Zensierung aufgrund nicht protokollgemäßer Therapie: Als NPT wird jede Krebstherapie definiert, die sich von der Studienbehandlung unterscheidet und typischerweise eine nachfolgende Therapielinie darstellt. Es wurden die Auswirkungen einer NPT auf das durch den Prüfarzt bewertete PFS gemäß RECIST v1.1 als ko-primärer Endpunkt untersucht. Hierzu wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, für welche die Daten von Patienten, die eine NPT erhielten, im Zuge der letzten Tumorbewertung vor der NPT zensiert wurden. PFS laut unabhängigem Bewertungskomitee (IRC = Independent Review Committee):
 |  | Die Analyse des PFS auf Basis der Bewertung des IRC folgte der Methode, welche bei der Bewertung des PFS durch den Prüfarzt zur Anwendung kam. **Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens**
 |  | • Zensur aufgrund eines Therapiewechsels
 |  | • Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode
 |  | • Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW)-Methode
 |  | Definitionen und Details zu diesen Analysen finden sich im Statistischen Analyseplan (SAP, Abschnitt 4.4.4.2). **Sensitivitätsanalyse der objektiven Ansprechrate**
 |  | ORR laut IRC:
 |  | Die Analyse der ORR auf Basis der Bewertung des IRC folgte der Methode, welche bei der Bewertung des ORR durch den Prüfarzt zur Anwendung kam. Die messbare Erkrankung bei Studienbeginn entsprach der Beurteilung durch das IRC.

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
Sensitivitätsanalyse der Dauer des objektiven Ansprechens

DOR laut IRC:

Die Analyse der DOR auf Basis der Bewertung des IRC folgte der Methode, welche bei der Bewertung der DOR durch den Prüfarzt zur Anwendung kam. Das objektive Ansprechen entspricht der Bewertung durch das IRC.

**Resultate**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristik</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
</table>
| 13    | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Insgesamt wurden 1.235 Patienten hinsichtlich einer Studienteilnahme untersucht. Davon erfüllten 333 Patienten nicht die Kriterien für eine Teilnahme. Folgende Gründe wurden am häufigsten als Ursache für eine fehlende Eignung genannt:
- Bekannte ZNS-Erkrankung, behandelte asymptomatische ZNS-Metastasen ausgenommen (59 Patienten)
- Kein Einverständnis des Patienten (51 Patienten)
- Keine metastasiert oder lokal fortgeschrittene, histologisch dokumentierter TNBC (Fehlen einer HER2-, ER- oder PgR-Expression) (27 Patienten)
- Keine adäquate durch Laborergebnisse, die in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der ersten Studienbehandlung vorgelegt werden mussten, belegte hämatologische sowie Endorganfunktion (21 Patienten)


### Itema Charakteristikum

13a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden

### Studieninformation

#### Gesamtpopulation

Insgesamt erhielten 12 Patienten (6 pro Arm) keine Studienmedikation. Die beiden Hauptgründe dafür waren Tod (4 Patienten) oder Widerruf der Studienteilnahme durch die Patienten (4 Patienten).

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (17.04.2018) wurde die Studie von allen 12 Patienten, die nie eine Studienmedikation erhielten, abgebrochen, da sie verstarben (4 Patienten), die Studie selbst abbrachen (4 Patienten), das Protokoll verletzt wurde (2 Patienten), aufgrund von Non-Compliance (1 Patient) und ein HER-2-positiver Patient fälschlicherweise randomisiert wurde.

Im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm bekamen bis zum 1. Datenschnitt 7 Patienten fälschlicherweise Atezolizumab. Bis zum 2. Datenschnitt erhielt ein weiterer Patient fälschlicherweise Atezolizumab.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienarm</th>
<th>a) und c) (ITT-Population)</th>
<th>b)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Datenschnitt (17.04.2018)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>451</td>
<td>445</td>
</tr>
<tr>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel</td>
<td>451</td>
<td>438</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Datenschnitt (02.01.2019)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>451</td>
<td>445</td>
</tr>
<tr>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel</td>
<td>451</td>
<td>437</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### PD-L1 IC+ Population


<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienarm</th>
<th>a) und c) (ITT-Population)</th>
<th>b)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Datenschnitt</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>185</td>
<td>183</td>
</tr>
<tr>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel</td>
<td>184</td>
<td>181</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Datenschnitt</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>185</td>
<td>183</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Item: 13b
Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Gesamtpopulation</strong></td>
<td><strong>Noch unter Behandlung/Nachbeobachtungsphase</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Zum 1. Datenschnitt führten 11,8 % und 36,8 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 14,2 % und 40,4 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Zum 2. Datenschnitt führten 2,9 % und 29,9 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 8,6 % und 29,5 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>PD-L1 IC+ Population</strong></td>
<td><strong>Noch unter Behandlung/Nachbeobachtungsphase</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Zum 1. Datenschnitt führten 11,4 % und 33,7 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 17,8 % und 42,2 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Zum 2. Datenschnitt führten 3,3 % und 29,9 % der Placebo + nab-Paclitaxel-Patienten und 11,9 % und 33,0 % der Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Patienten die Studienbehandlung fort bzw. befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Gesamtpopulation</strong></td>
<td><strong>Absetzen der Behandlung</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Absetzen des verblindeten Studienmedikaments (Placebo/Atezolizumab)</td>
<td>Absetzen des verblindeten Studienmedikaments (Placebo/Atezolizumab)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>In der Gesamtpopulation hatten zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) ähnlich viele Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (86,9 %) und unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (84,5 %) Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit 86,2 % häufiger auftrat als im Arm Atezolizumab + nab-Paclitaxel (81,6 %). Als zweithäufigster Grund wurde unter Placebo + nab-Paclitaxel eineVerschlechterung der Symptomatik genannt (6,1 %) sowie unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel das Auftreten von UE (6,8 %).</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
|        | Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatten mehr Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (98,7 %) als unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (90,0 %) Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit 78,9 % und mit 81,3 % im Atezolizumab + nab-Paclitaxel Arm auftrat. Als zweithäufigster Grund wurden unter Placebo + nab-Paclitaxel „weitere“ Gründe genannt (9,2 %) sowie unter
### Item Charakteristikum Studieninformation

**Atezolizumab + nab-Paclitaxel** das Auftreten von UE (7,4 %).

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 1. Datenschnitt 17.04.2018</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 451</th>
<th>Total N = 902</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Behandlungsstatus</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>381 (84,5 %)</td>
<td>392 (86,9 %)</td>
<td>773 (85,7 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>64 (14,2 %)</td>
<td>53 (11,8 %)</td>
<td>117 (13,0 %)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Behandlung abgebrochen</strong></td>
<td>N = 381</td>
<td>N = 392</td>
<td>N = 773</td>
</tr>
<tr>
<td>Krankheitsprogression</td>
<td>311 (81,6 %)</td>
<td>338 (86,2 %)</td>
<td>649 (84,0 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verschlechterung der Symptomatik</td>
<td>14 (3,7 %)</td>
<td>24 (6,1 %)</td>
<td>38 (4,9 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unerwünschte Ereignisse</td>
<td>26 (6,8 %)</td>
<td>5 (1,3 %)</td>
<td>31 (4,0 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch durch Patienten</td>
<td>17 (4,5 %)</td>
<td>11 (2,8 %)</td>
<td>28 (3,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Entscheidung des Arztes</td>
<td>4 (1,0 %)</td>
<td>7 (1,8 %)</td>
<td>11 (1,4 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstorben</td>
<td>6 (1,6 %)</td>
<td>3 (0,8 %)</td>
<td>9 (1,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Weitere</td>
<td>2 (0,5 %)</td>
<td>3 (0,8 %)</td>
<td>5 (0,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Fehlende Compliance</td>
<td>1 (0,3 %)</td>
<td>0</td>
<td>1 (0,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nichteinhaltung des Protokolls</td>
<td>0</td>
<td>1 (0,3 %)</td>
<td>1 (0,1 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 2. Datenschnitt 02.01.2019</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 451</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 451</th>
<th>Total N = 902</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Behandlungsstatus</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>406 (90,0 %)</td>
<td>445 (98,7 %)</td>
<td>851 (94,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>39 (8,6 %)</td>
<td>0</td>
<td>39 (4,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Behandlung abgebrochen</strong></td>
<td>N = 406</td>
<td>N = 445</td>
<td>N = 851</td>
</tr>
<tr>
<td>Krankheitsprogression</td>
<td>330 (81,3 %)</td>
<td>351 (78,9 %)</td>
<td>681 (80,9 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verschlechterung der Symptomatik</td>
<td>14 (3,4 %)</td>
<td>25 (5,6 %)</td>
<td>39 (4,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unerwünschte Ereignisse</td>
<td>30 (7,4 %)</td>
<td>5 (1,1 %)</td>
<td>35 (4,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch durch Patienten</td>
<td>17 (4,2 %)</td>
<td>12 (2,7 %)</td>
<td>29 (3,4 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Entscheidung des Arztes</td>
<td>5 (1,2 %)</td>
<td>7 (1,6 %)</td>
<td>12 (1,4 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstorben</td>
<td>6 (1,5 %)</td>
<td>3 (0,7 %)</td>
<td>9 (1,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Weitere</td>
<td>3 (0,7 %)</td>
<td>41 (9,2 %)</td>
<td>44 (5,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Fehlende Compliance</td>
<td>1 (0,2 %)</td>
<td>0</td>
<td>1 (0,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nichteinhaltung des Protokolls</td>
<td>0</td>
<td>1 (0,2 %)</td>
<td>1 (0,1 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Absetzen von nab-Paclitaxel

Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) abgesetzt hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (90,9 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (89,1 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 74,9 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 67,4 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 8,8 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 17,4 %; siehe CSR Abschnitt 7.7.2).

Der Anteil Patienten, der nab-Paclitaxel zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) abgesetzt hatte, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (95,8 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (94,6 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 73,6 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 66,4 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel-Arm: 8,8 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm: 17,8 %).

### IMpassion130

#### 1. Datenschnitt 17.04.2018

<table>
<thead>
<tr>
<th>Behandlungsstatus</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 451)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 451)</th>
<th>Total (N = 902)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>402 (89,1 %)</td>
<td>410 (90,9 %)</td>
<td>812 (90,0 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>43 (9,5 %)</td>
<td>35 (7,8 %)</td>
<td>78 (8,6 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### 2. Datenschnitt 02.01.2019

<table>
<thead>
<tr>
<th>Behandlungsstatus</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 451)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 451)</th>
<th>Total (N = 902)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>426 (94,6 %)</td>
<td>432 (95,8 %)</td>
<td>858 (95,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>19 (4,2 %)</td>
<td>13 (2,9 %)</td>
<td>32 (3,5 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### IMpassion130

#### 1. Datenschnitt 17.04.2018

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Absetzen von nab-Paclitaxel</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) abgesetzt hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (90,9 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (89,1 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 74,9 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 67,4 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 8,8 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 17,4 %; siehe CSR Abschnitt 7.7.2).</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Der Anteil Patienten, der nab-Paclitaxel zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) abgesetzt hatte, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (95,8 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (94,6 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 73,6 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 66,4 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel-Arm: 8,8 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm: 17,8 %).</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Abbruch der Studienteilnahme

Zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (51,4 % versus 45,0 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (87,5 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 86,7 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (9,9 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 11,3 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).

Darüber hinaus ging der Kontakt zu 4 Patienten (1,7 %) des Placebo + nab-Paclitaxel-Arms und 2 Patienten (1,0 %) des Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arms vor dem Beginn der Nachverfolgung verloren (Lost-to-Follow-up). Jeweils ein Patient in beiden Armen brach die Studie aufgrund eines Verstoßes gegen das Protokoll ab: Der Patient im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm wies vor der Randomisierung eine Krankheitsprogression an einer unzulässigen Lokalisation (intramedulläre Wirbelsäule) auf, während der Patient im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm vor Randomisierung eine unzulässige Lymphozytenzahl zeigte. Ein Patient des Placebo + nab-Paclitaxel-Arms brach die Studienteilnahme aufgrund einer Non-Compliance ab (an den Patienten erging die Information, dass die Weiterbehandlung aufgrund der Probleme mit der Protokolleinhaltung mit einer alternativen, nicht im Protokoll vorgesehenen Therapie erfolgen würde). Ein Patient des Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arms brach die Studienteilnahme aufgrund eines „sonstigen“ Grundes ab (irrtümliche Randomisierung, da im Zuge der Voruntersuchung HER2-positiver Brustkrebs festgestellt worden war).

Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (66,7 % versus 61,2 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (89,7 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 89,5 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (8,3 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 9,1 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).

Es kam gegenüber dem 1. Datenschnitt kein Patient hinzu, zu dem der Kontakt verloren ging, der die Studie aufgrund eines Verstoßes gegen das Protokoll, aufgrund von Non-Compliance oder aus weiteren Gründen abbrach.
### PD-L1 IC+ Population

#### Absetzen der Behandlung

Absetzen des verblindeten Studienmedikaments (Placebo/Atezolizumab)

Zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) hatten in der Zulassungspopulation der PD-L1 IC+ Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (88,0 %) und unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (81,1 %) ähnlich viele Patienten Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm mit 85,2 % ähnlich häufig auftrat wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (83,3 %). Als zweithäufigster Grund wurde unter Placebo + nab-Paclitaxel eine Verschlechterung der Symptomatik genannt (8,0 %) sowie unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel das Auftreten von UE (8,0 %).

Von den dem Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm zugewiesenen Patienten wurden 10 Patienten im Zuge einer radiologischen Krankheitsprogression entblendet und erhielten Atezolizumab unverblindet, um einer möglichen Pseudoprogression Rechnung zu tragen. Alle Patienten brachen die unverblindete Behandlung ab. Der häufigste Grund für das Absetzen des unverblindeten Atezolizumab war die Krankheitsprogression.
Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatten in der Zulassungs- 
population der PD-L1 IC+ Patienten unter Placebo + nab-Paclitaxel (99,5 %) mehr 
Patienten als unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel (87,0 %) Atezolizumab/Placebo abgesetzt. Häufigste Ursache war in beiden Armen 
das Fortschreiten der Erkrankung, welches im Placebo + nab-Paclitaxel-
Arm mit 78,1 % ähnlich häufig auftrat wie im Atezolizumab + nab-
Paclitaxel-Arm (82,6 %). Als zweithäufigster Grund wurden unter 
Placebo + nab-Paclitaxel „weitere“ Gründe (8,7 %) sowie unter 
Atezolizumab + nab-Paclitaxel das Auftreten von UE (8,7 %) genannt.

### IMpassion130
1. Datenschnitt 17.04.2018

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 185)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 184)</th>
<th>Total (N = 369)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Behandlungsstatus</td>
<td>183 (98,9 %)</td>
<td>183 (99,5 %)</td>
<td>366 (99,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>150 (81,1 %)</td>
<td>162 (88,0 %)</td>
<td>312 (84,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>33 (17,8 %)</td>
<td>21 (11,4 %)</td>
<td>54 (14,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>N = 150</td>
<td>N = 162</td>
<td>N = 312</td>
</tr>
<tr>
<td>Krankheitsprogression</td>
<td>125 (83,3 %)</td>
<td>138 (85,2 %)</td>
<td>263 (84,3 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Verschlechterung der 
  Symptomatik                | 2 (1,3 %)                           | 13 (8,0%)                         | 15 (4,8 %)    |
| Unerwünschte Ereignisse     | 12 (8,0 %)                          | 3 (1,9 %)                         | 15 (4,8 %)    |
| Abbruch durch Patienten     | 6 (4,0 %)                           | 3 (1,9 %)                         | 9 (2,9 %)     |
| Entscheidung des Arztes     | 1 (0,7 %)                           | 2 (1,2 %)                         | 3 (1,0 %)     |
| Verstorben                   | 2 (1,3 %)                           | 2 (1,2 %)                         | 4 (1,3 %)     |
| Weitere                      | 1 (0,7 %)                           | 1 (0,6 %)                         | 2 (0,6 %)     |
| Fehlende Compliance          | 1 (0,7 %)                           | 0                                 | 1 (0,3 %)     |
| Nichteinhaltung des 
  Protokolls                  | 0                                  | 0                                 | 0             |

### IMpassion130
2. Datenschnitt 02.01.2019

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 185)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 184)</th>
<th>Total (N = 369)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Behandlungsstatus</td>
<td>183 (98,9 %)</td>
<td>183 (99,5 %)</td>
<td>366 (99,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>161 (87,0 %)</td>
<td>183 (99,5 %)</td>
<td>344 (93,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>22 (11,9 %)</td>
<td>0</td>
<td>22 (6,0 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>N = 161</td>
<td>N = 183</td>
<td>N = 344</td>
</tr>
<tr>
<td>Krankheitsprogression</td>
<td>133 (82,6 %)</td>
<td>143 (78,1 %)</td>
<td>276 (80,2 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Verschlechterung der 
  Symptomatik                | 2 (1,2 %)                           | 13 (7,1 %)                        | 15 (4,4 %)    |
| Unerwünschte Ereignisse     | 14 (8,7 %)                          | 3 (1,6 %)                         | 17 (4,9 %)    |
| Abbruch durch Patienten     | 6 (3,7 %)                           | 4 (2,2 %)                         | 10 (2,9 %)    |
| Entscheidung des Arztes     | 2 (1,2 %)                           | 2 (1,1 %)                         | 4 (1,2 %)     |
| Verstorben                   | 2 (1,2 %)                           | 2 (1,1 %)                         | 4 (1,2 %)     |
| Weitere                      | 1 (0,6 %)                           | 16 (8,7 %)                        | 17 (4,9 %)    |
Absetzen von nab-Paclitaxel

Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) abgesetzt hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (92,9 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (87,0 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 76,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 67,1 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 8,2 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 22,4 %).

Der Anteil der Patienten, die nab-Paclitaxel zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) abgesetzt hatten, war im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm (96,2 %) ähnlich groß wie im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (93,5 %). Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren eine Krankheitsprogression (Placebo + nab-Paclitaxel: 74,0 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 65,9 %) und UE (Placebo + nab-Paclitaxel: 7,9 %, Atezolizumab + nab-Paclitaxel: 23,1 %).

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 185)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 184)</th>
<th>Total (N = 369)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Behandlungsstatus</td>
<td>183 (98,9 %)</td>
<td>183 (99,5 %)</td>
<td>366 (99,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>161 (87,0 %)</td>
<td>171 (92,9 %)</td>
<td>332 (90,0 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>22 (11,9 %)</td>
<td>12 (6,5 %)</td>
<td>34 (9,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Krankheitsprogression</td>
<td>108 (67,1 %)</td>
<td>130 (76,0 %)</td>
<td>238 (71,7 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unerwünschte Ereignisse</td>
<td>36 (22,4 %)</td>
<td>14 (8,2 %)</td>
<td>50 (15,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Entscheidung des Arztes</td>
<td>6 (3,7 %)</td>
<td>8 (4,7 %)</td>
<td>14 (4,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verschlechterung der Symptomatik</td>
<td>2 (1,2 %)</td>
<td>13 (7,6)</td>
<td>15 (4,5 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch durch Patienten</td>
<td>6 (3,7 %)</td>
<td>3 (1,8 %)</td>
<td>9 (2,7 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstorben</td>
<td>2 (1,2 %)</td>
<td>2 (1,2 %)</td>
<td>4 (1,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Weitere</td>
<td>1 (0,6 %)</td>
<td>1 (0,6 %)</td>
<td>2 (0,6 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Daten zum 2. Datenschnitt werden in nachfolgender Tabelle dargestellt.

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel (N = 185)</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel (N = 184)</th>
<th>Total (N = 369)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Behandlungsstatus</td>
<td>183 (98,9 %)</td>
<td>183 (99,5 %)</td>
<td>366 (99,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>173 (93,5 %)</td>
<td>177 (96,2 %)</td>
<td>350 (94,9 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Noch unter Behandlung</td>
<td>10 (5,4 %)</td>
<td>6 (3,3 %)</td>
<td>16 (4,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung abgebrochen</td>
<td>N = 173</td>
<td>N = 177</td>
<td>N = 350</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Abbruch der Studienteilnahme

Zum 1. Datenschnitt (17.04.2018) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (54,9 % versus 40,0 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (87,1 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 83,8 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (8,9 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 13,5 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).

Darüber hinaus ging der Kontakt zu 4 Patienten (4,0 %) des Placebo + nab-Paclitaxel-Arms und 2 Patienten (2,7 %) des Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arms vor dem Beginn der Nachverfolgung verloren (Lost-to-Follow-up).

Zum 2. Datenschnitt (02.01.2019) hatte ein größerer Anteil der Patienten im Placebo + nab-Paclitaxel-Arm die Studie abgebrochen als im Atezolizumab + nab-Paclitaxel-Arm (66,8 % versus 55,1 %). Hauptgründe waren in beiden Armen Tod (88,6 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 88,2 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel) und Rücktritt des Patienten von der Studienteilnahme (8,1 % unter Placebo + nab-Paclitaxel gegenüber 9,8 % unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel).

Es kam gegenüber dem 1. Datenschnitt kein Patient hinzu, zu dem der Kontakt verloren ging, der die Studie aufgrund eines Verstoßes gegen das Protokoll, aufgrund von Non-Compliance oder aus weiteren Gründen abbrach.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Itema</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Krankheitsprogression</td>
<td>114 (65,9 %)</td>
<td>131 (74,0 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unerwünschte Ereignisse</td>
<td>40 (23,1 %)</td>
<td>14 (7,9 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Entscheidung des Arztes</td>
<td>8 (4,6 %)</td>
<td>11 (6,2 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verschlechterung der Symptomatik</td>
<td>2 (1,2 %)</td>
<td>13 (7,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch durch Patienten</td>
<td>6 (3,5 %)</td>
<td>4 (2,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstorben</td>
<td>2 (1,2 %)</td>
<td>2 (1,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Weitere</td>
<td>1 (0,6 %)</td>
<td>2 (1,1 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**IMpassion130**

### 1. Datenschnitt 17.04.2018

<table>
<thead>
<tr>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N = 185</td>
<td>N = 184</td>
<td>N = 369</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienabbruch</th>
<th>74 (40,0 %)</th>
<th>101 (54,9 %)</th>
<th>175 (47,4 %)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anzahl Patienten mit Studienabbruch</td>
<td>N = 74</td>
<td>N = 101</td>
<td>N = 175</td>
</tr>
<tr>
<td>Verstorben</td>
<td>62 (83,8 %)</td>
<td>88 (87,1 %)</td>
<td>150 (85,7 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch durch Patienten</td>
<td>10 (13,5 %)</td>
<td>9 (8,9 %)</td>
<td>19 (10,9 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Lost-to-Follow-up</td>
<td>2 (2,7 %)</td>
<td>4 (4,0 %)</td>
<td>6 (3,4 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nichteinhaltung des Protokolls</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Fehlende Compliance</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A**
**Stand: 19.09.2019**

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

### Item 14: Aufnahme/Rekrutierung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristik</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
</table>

14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie läuft noch. Das Studienergebnis wurde durch das Erreichen der vorab geplanten Zahl von Todesfällen definiert. Dies wurde für etwa 56 Monate nach FPI erwartet (FPI: 23.06.2015). |

---

**a: nach CONSORT 2010.**

ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; AEGT: UE-Gruppenbezeichnung; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; ATA: Anti-therapeutischer Antikörper; CCOD: Zeitpunkt des Datenschnitts; CD: Cluster of Differentiation; CEP17: Chromosome Enumeration Probe 17; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronisch obstruktive Lungenkrankung; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Klinischer Prüfungsbericht; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des...
### Studieninformation

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristik</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
</table>

### Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.
Abbildung 45: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt vom 17.04.2018

Atezolizumab (Tecentriq®)
Atezolizumab (Tecentriq®)

Abbildung 46: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpassion130, Gesamtpopulation, 2. Datenschnitt vom 02.01.2019/FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018


bPlacebo oder Atezolizumab

c13 Patienten wurden nach Abbruch der Placebo-Behandlung mit nab-Paclitaxel weiterbehandelt
### 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 (Stichwörter 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 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpassion130

**Studie: IMpassion130**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Genaue Benennung der Quelle</th>
<th>Kürzel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Roche. Zusätzliche Analysen der Studie IMpassion130. 2019.</td>
<td>Roche 2019</td>
</tr>
</tbody>
</table>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

**Einstufung als randomisierte Studie**

☑ ja  ➔ Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ nein ➔ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie IMpassion130 ist eine randomisierte Studie.

1. **für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig im Verhältnis 1:1 (permutierte Block-Randomisierung) über ein IxRS System.

**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:

> Patienten wurden zentral über ein IxRS System zugeteilt.

**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 behandeln den Personen**

**Patient:**

- ja
- unklar
- nein

Angaben zum Kriterium; *obligate* Begründung für die Einstufung:

> Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

- ja
- unklar
- nein

Angaben zum Kriterium; *obligate* Begründung für die Einstufung:

> Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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 sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.

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

- niedrig
- hoch
Begründung für die Einstufung:


Die Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel oder mit Placebo + nab-Paclitaxel zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3).

Durch die Stratifizierung nach PD-L1-Status ist sichergestellt, dass auch nach der Reduktion auf die Zulassungs population der Patienten mit PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ (IC1/2/3) eine adäquate Randomisierung besteht.

Die Studie war doppellblind.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.
B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber
   ☒ ja  ☐ unklar  ☐ nein
   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
   ☒ ja  ☐ unklar  ☐ nein
   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
   Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
   ☒ ja  ☐ unklar  ☐ nein
   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
   Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
   ☒ ja  ☐ nein
   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
   Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
   ☒ niedrig  ☐ hoch
   Begründung für die Einstufung:
Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.


Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Taxantherapie (ja vs. nein) und PD-L1-Status (IC0 vs. IC1/2/3) stratifiziert, sodass die Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen war. Alle randomisierten Patienten der relevanten Zulassungsbevölkerung (PD-L1 IC+: N = 369) wurden in die Analyse des OS eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebenden Patienten wurden adäquat zensiert.


Die Anzahl der Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, war in beiden Armen ausgeglichen. [76]

Aus allen beschriebenen Aspekten ergibt sich insgesamt keine relevante Verzerrung der Ergebnisse zum OS.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.
### Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**
   - [x] ja
   - [ ] unklar
   - [ ] nein

   Angaben zum Kriterium; **obligat** Begründung für die Einstufung:

   Bei der Studie IMPassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
   - [x] ja
   - [ ] unklar
   - [ ] nein

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

   Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
   - [x] ja
   - [ ] unklar
   - [ ] nein

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

   Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Prüfarzt-basierte Auswertung war als ko-primärer Endpunkt der Studie definiert. Die IRC Bewertung des Endpunkts wird als Sensitivitätsanalyse herangezogen.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
   - [x] ja
   - [ ] unklar
   - [ ] nein

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

   Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

- [x] niedrig
- [ ] hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS somit als niedrig bewertet.
Endpunkt: Tumoransprechen – Objektive Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

| ja | nein | unklar |

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

| ja | nein | unklar |

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

Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen-entsprechend den Vorgaben der RECIST-Kriterien.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

| ja | nein | unklar |

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

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

| ja | nein | unklar |

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

| niedrig | hoch |

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen werden die ORR und die DOR berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert und durch die Prüfärzte verblindet erhoben. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

Für die ORR wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle randomisierten PD-L1 IC+ Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die ORR somit als niedrig bewertet.
Endpunkt: Tumoransprechen – Dauer des objektiven Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja  ☐ nein  ☐ unklar

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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


3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.

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

☐ ja  ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

☐ niedrig  ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen werden die ORR und die DOR berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 angemessen operationalisiert und durch die Prüfärzte verblindet erhoben. Eine
Bewertung des Endpunkts durch das IRC wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt.


Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die DOR somit als niedrig bewertet.
Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☑ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☑ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es wurden diejenigen Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☑ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☑ ja ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

☑ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg
hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70% (Tabelle 4-36). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.
Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23

1. Verblindung der Endpunkterheber
☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurden diejenigen Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg
hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-41). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Symptomsskalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.
Endpunkt: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☑ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☑ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es wurden diejenigen Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☑ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☑ ja ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

☑ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EQ-5D stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar, welches in onkologischen Studien häufig zum Einsatz kommt. [41] Die hier verwendete visuelle Analogsskala (VAS) ist die Komponente des EQ-5D, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben. [78]
Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-45). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die EQ-5D-VAS als niedrig bewertet.
Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

Es wurden diejenigen Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☐ ja  ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

☐ niedrig  ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-C30 ist für Krebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [37, 39]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg
hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-49). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.
Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

Es wurden diejenigen Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☐ ja  ☐ nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

☐ niedrig  ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte verblindet.

Der EORTC QLQ-BR23 ist für Brustkrebspatienten validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. [39, 40]

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der PD-L1 IC+ Gesamtpopulation die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-BR23 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg
hoch. Bis einschließlich Zyklus 20 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 70 % (Tabelle 4-53). Ab diesem Zeitpunkt war die Patientenzahl sehr niedrig (≤ 13 bzw. 7 Patienten). Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Skalen des EORTC QLQ-BR23 als niedrig bewertet.
## Endpunkt: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**
   - ☒ ja  ☐ unklar  ☐ nein
   
   Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:
   
   Bei der Studie IMpassion130 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
   - ☒ ja  ☐ unklar  ☐ nein
   
   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:
   
   Es wurden alle PD-L1 IC+ Patienten der Safety-Population (alle behandelten Patienten) protokollgemäß in die Auswertung eingeschlossen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
   - ☒ ja  ☐ unklar  ☐ nein
   
   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:
   
   Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
   - ☒ ja  ☐ nein
   
   Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:
   
   Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

- ☒ niedrig  ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.


In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patienten der Safety-Population ein, d.h. alle

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeitsendpunkte somit als niedrig bewertet.
Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkteübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien


→ 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 verbinden, 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 verwendet

- 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 langsamer Patientenrekruitierung
- 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.

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 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):


Niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:


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 Nichtunterlegenheitstests 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 Protokollverletzter und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten 3 Merkmale trifft zu.

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

_Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja**: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar**: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein**: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

   _z. B._
   - relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
   - unplausible Angaben
   - Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

☐ niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

______________________________
______________________________
______________________________
### Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

#### Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit: 1. Datenschnitt vom 17.04.2018 vs. FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018

Tabelle 4-84: Gegenüberstellung der Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>1. Datenschnitt vom 17.04.2018</th>
<th>FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</td>
<td>Placebo + nab-Paclitaxel</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>N = 185</td>
<td>N = 181</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE</td>
<td>185 (100)</td>
<td>177 (97,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3-4</td>
<td>95 (51,4)</td>
<td>72 (39,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 3</td>
<td>91 (49,2)</td>
<td>69 (38,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 4</td>
<td>13 (7,0)</td>
<td>8 (4,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit UE Grad 5</td>
<td>2 (1,1)</td>
<td>1 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit SUE</td>
<td>42 (22,7)</td>
<td>31 (17,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</td>
<td>37 (20)</td>
<td>14 (7,7)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
b: Log-Rank Test

FDA: Food and Drug Administration; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 %; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
## Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen

### Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 nach Preferred Terms

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3-4, die bei ≥2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SOC</td>
<td>PT</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Allgemeine</td>
<td>Ermüdung</td>
<td>5/185 (2,7)</td>
<td>6/181 (3,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td>
<td>Anämie</td>
<td>6/185 (3,2)</td>
<td>4/181 (2,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td>
<td>Leukopenie</td>
<td>4/185 (2,2)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td>
<td>Neutropenie</td>
<td>14/185 (7,6)</td>
<td>16/181 (8,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td>
<td>Diarrhoe</td>
<td>4/185 (2,2)</td>
<td>2/181 (1,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Nervensystems</td>
<td>Periphere Neuropathie</td>
<td>11/185 (5,9)</td>
<td>3/181 (1,7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Nervensystems</td>
<td>Periphere sensorische Neuropathie</td>
<td>5/185 (2,7)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Nervensystems</td>
<td>Polyneuropathie</td>
<td>4/185 (2,2)</td>
<td>2/181 (1,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gefäßerkrankungen</td>
<td>Hypertonie</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>5/181 (2,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</td>
<td>Rückenschmerzen</td>
<td>4/185 (2,2)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</td>
<td>Hypokaliämie</td>
<td>7/185 (3,8)</td>
<td>2/181 (1,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Untersuchungen</td>
<td>Neutrophilenzahl erniedrigt</td>
<td>11/185 (5,9)</td>
<td>8/181 (4,4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**IMpassion130**  
**FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018**  

<table>
<thead>
<tr>
<th>SOC</th>
<th>PT</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a</td>
<td>p-Wertb</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
b: Log-Rank Test

FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 %; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis
### Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Preferred Terms

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Patienten mit SUE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel ( N = 185 )</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel ( N = 181 )</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SOC</td>
<td>PT</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td>
<td>Dyspnoe (Atemnot)</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td>
<td>Lungenembolie</td>
<td>3/185 (1,6)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td>
<td>Pleuraerguss</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>2/181 (1,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td>
<td>Febrile Neutropenie</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Herzerkrankungen</td>
<td>Herzinsuffizienz</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>2/181 (1,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td>
<td>Erysipel (Wundrose)</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>2/181 (1,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td>
<td>Pneumonie</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>4/181 (2,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</td>
<td>Knochenschmerzen</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>0/181 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</td>
<td>Dehydration</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>0/181 (0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
b: Log-Rank Test

FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 %; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
### Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nach Preferred Terms

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit UE, die in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>SOC</th>
<th>PT</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td>
<td>Ermüdung</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>4/181 (2,2)</td>
<td>HR [95 %-KI](^a), p-Wert(^b) 0,44 [0,08; 2,41] 0,3294</td>
</tr>
<tr>
<td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td>
<td>Peripheres Ödem</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,5127</td>
</tr>
<tr>
<td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td>
<td>Schleimhautentzündung</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4220</td>
</tr>
<tr>
<td>Endokrine Erkrankungen</td>
<td>Akute Nebennierenrindeninsuffizienz</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4133</td>
</tr>
<tr>
<td>Endokrine Erkrankungen</td>
<td>Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4491</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustaums und Mediastinums</td>
<td>Pharyngitis (Rachenentzündung)</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4254</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td>
<td>Ekzem</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,3998</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td>
<td>Schmerzhaftigkeit Nagelbett</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4161</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td>
<td>Nagelverfärbung</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,3998</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</td>
<td>Akute Nierenschädigung</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4023</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</td>
<td>Harnwegsschmerzen</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4297</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td>
<td>Neutropenie</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>p-Wert&lt; 0,001 [0; NE] 0,2488</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td>
<td>Schmerzen Unterbauch</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE] 0,4181</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**IMpassion130**  
**FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</th>
<th>Stomatitis (Mundkatarrh)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,4254</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erkrankungen des Nervensystems</th>
<th>Gleichgewichtsstörungen</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,4161</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erkrankungen des Nervensystems</th>
<th>Neurotoxizität</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,3240</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erkrankungen des Nervensystems</th>
<th>Parästhesie</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,3226</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erkrankungen des Nervensystems</th>
<th>Periphere Neuropathie</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>12/185 (6,5)</td>
<td>3/181 (1,7)</td>
<td>3,32 [0,93; 11,79]</td>
<td>0,0495</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erkrankungen des Nervensystems</th>
<th>Periphere sensorische Neuropathie</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>6/185 (3,2)</td>
<td>4/181 (2,2)</td>
<td>1,18 [0,33; 4,20]</td>
<td>0,7996</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erkrankungen des Nervensystems</th>
<th>Polyneuropathie</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>1,54 [0,14; 17,08]</td>
<td>0,7211</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Infektionen und Parasitäre Erkrankungen</th>
<th>Hautinfektion</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>&lt; 0,001 [0; NE]</td>
<td>0,2590</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Infektionen und Parasitäre Erkrankungen</th>
<th>Pneumonie</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>&lt; 0,001 [0; NE]</td>
<td>0,2129</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Leber- und Gallenerkrankungen</th>
<th>Lebertoxizität</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,4459</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Psychiatrie Erkrankungen</th>
<th>Angst</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,3271</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</th>
<th>Hypokaliämie</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,4509</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Untersuchungen</th>
<th>Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>&lt; 0,001 [0; NE]</td>
<td>0,3120</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Untersuchungen</th>
<th>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,4023</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Untersuchungen</th>
<th>Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST)</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>0,83 [0,05; 13,37]</td>
<td>0,8943</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Untersuchungen</th>
<th>Erhöhte γ-Glutamyltransferase</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,3213</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Untersuchungen</th>
<th>Kreatinin im Blut erhöht</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,3623</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</th>
<th>Oberschenkelfraktur</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
<td>0,4592</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
### IMpassion130
FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N</td>
<td>185</td>
<td>181</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Behandlungseffekt**

a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  

b: Log-Rank Test

c: Maßgeblich für die Beurteilung der Ergebnisse ist das Konfidenzintervall des HR

ADH: Antidiuretisches Hormon; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N: Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1%; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

---

*Atezolizumab (Tecentriq®)*  
Seite 503 von 506
**Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse**

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel N = 185</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel N = 181</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a, p-Wertb</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit AESI</td>
<td>107/185 (57,8)</td>
<td>66/181 (36,5)</td>
<td>1,63 [1,20; 2,22] 0,0017</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit AESI Grad 3-4</td>
<td>10/185 (5,4)</td>
<td>7/181 (3,9)</td>
<td>1,20 [0,46; 3,17] 0,7095</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit sAESI</td>
<td>3/185 (1,6)</td>
<td>3/181 (1,7)</td>
<td>0,80 [0,16; 3,96] 0,7784</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund AESI</td>
<td>5/185 (2,7)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>3,86 [0,45; 33,25] 0,1851</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
b: Log-Rank Test

AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 % (IC1/2/3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; UE: Unerwünschtes Ereignis
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse nach medizinischem Konzept aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
<th>Behandlungseffekt Atezolizumab + nab-Paclitaxel vs. Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>HR [95 %-KI]a, p-Wertb</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Autoimmunhämolytische Anämie</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [NE; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose und Laboraufälligkeiten)</td>
<td>21/185 (11,4)</td>
<td>18/181 (9,9)</td>
<td>1,00 [0,53; 1,89]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose)</td>
<td>4/185 (2,2)</td>
<td>2/181 (1,1)</td>
<td>1,65 [0,30; 9,05]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Hepatitis (Laboraufälligkeiten)</td>
<td>17/185 (9,2)</td>
<td>17/181 (9,4)</td>
<td>0,86 [0,44; 1,69]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Hyperthyreose</td>
<td>6/185 (3,2)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>5,53 [0,67; 46,02]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Hypothyreose</td>
<td>40/185 (21,6)</td>
<td>6/181 (3,3)</td>
<td>5,90 [2,50; 13,94]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Kolitis</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>1,19 [0,11; 13,12]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte kutane Reaktion</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>&lt;0,001 [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Meningitis</td>
<td>5/185 (2,7)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>4,53 [0,53; 38,82]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Meningoenzephalitis</td>
<td>5/185 (2,7)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>4,53 [0,53; 38,82]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Myositis</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>&lt;0,001 [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz</td>
<td>3/185 (1,6)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Nephritis</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Pankreatitis</td>
<td>2/185 (1,1)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Pneumonitis</td>
<td>4/185 (2,2)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Thyreoiditis</td>
<td>3/185 (1,6)</td>
<td>0/181 (0)</td>
<td>NE [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte toxische Augenentzündung</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>0,77 [0,05; 12,37]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Vaskulitis</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
<td>&lt;0,001 [0; NE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelter Ausschlag</td>
<td>69/185 (37,3)</td>
<td>46/181 (25,4)</td>
<td>1,41 [0,97; 2,06]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Atezolizumab (Tecentriq®)*
### Tabelle 4-90: Patienten mit immunvermittelter Hypothyreose nach Graden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</td>
<td>N = 185</td>
<td>N = 181</td>
</tr>
<tr>
<td>Alle Grade</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
<td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Grad 1</td>
<td>40 (21,6)</td>
<td>6 (3,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Grad 2</td>
<td>20 (10,8)</td>
<td>5 (2,8)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 %; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

---

### Tabelle 4-90: Patienten mit immunvermittelter Hypothyreose nach Graden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IMpassion130), PD-L1 IC+ Safety-Population

<table>
<thead>
<tr>
<th>IMpassion130</th>
<th>Atezolizumab + nab-Paclitaxel</th>
<th>Placebo + nab-Paclitaxel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 03.09.2018</td>
<td>N = 185</td>
<td>N = 181</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunvermittelte Diabetes mellitus</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>1/181 (0,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Infusionsbedingte Reaktion</td>
<td>4/185 (2,2)</td>
<td>4/181 (2,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Rhabdomyolyse</td>
<td>0/185 (0)</td>
<td>0/181 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Systemische Immunaktivierung</td>
<td>1/185 (0,5)</td>
<td>0/181 (0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell  
*b: Log-Rank Test

FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit mind. einem Ereignis; N : Anzahl Patienten; NE: Nicht bestimmbar; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PD-L1 IC+: PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ≥ 1 %; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie