

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 4A

Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	85
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	102
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	103
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - RCT.....	104
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben - RCT.....	118
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT.....	125

4.3.1.3.1.4	Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 - RCT	132
4.3.1.3.1.5	Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – RCT .	138
4.3.1.3.1.6	Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT	145
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT.....	150
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit – RCT	155
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	168
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	175
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	181
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	181
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	181
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	182
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	182
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	182
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	185
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	186
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	186
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	186
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	188
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	188
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	188
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	190
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	191
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	191
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	195
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	206
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	208
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	208
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	208
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	208
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	208
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	210
4.7	Referenzliste.....	211

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	224
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	229
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	229
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	229
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	230
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	234
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	235
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen	235
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	236
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	236
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	236
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen	236
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	237
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	377
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	377
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	377
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	378
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	405
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse der Studie IMpower130.....	432

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	18
Tabelle 4-2: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower130.....	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-4: Auswertungskriterien für die Antikörperfärbung	52
Tabelle 4-5: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests	75
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-13: Übersicht über vorhandene Endpunkte und dargestellte Datenanalysen.....	98
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	104
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-19: Anzahl der Patienten, die auf Grundlage von Protokoll Versionen 1 – 4 bzw. Version 5 – 8 behandelt wurden, je Analysezeitpunkt und Behandlungsarm für die WT-Population.....	111
Tabelle 4-20: Anzahl der Patienten, die auf Grundlage von Protokoll Versionen 1 – 4 bzw. Version 5 – 8 behandelt wurden, je Analysezeitpunkt und Behandlungsarm für die NEM-Subpopulation	111

Tabelle 4-21: Ergebnisse der RPSFTM-Methode zur Analyse des Gesamtüberlebens für die klinischen Zeitpunkte 15. März 2018 und 4. September 2018 für die WT-Population sowie für die NEM-Subpopulation	115
Tabelle 4-22: Ergebnisse des Cox-Modells für beide Populationen sowie beide Analysezeitpunkte	117
Tabelle 4-23: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben.....	119
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	125
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-28: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30.....	132
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (WT-Population, confirmatorische Datenanalyse 15. März 2018)	134
Tabelle 4-33: Ausgangswerte zu Baseline für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30.....	135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	138
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 (WT-Population, confirmatorische Datenanalyse 15. März 2018)	141
Tabelle 4-38: Ausgangswerte zu Baseline für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	142
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) anhand des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-40: Operationalisierung von subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	145

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS (WT-Population, konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018)	147
Tabelle 4-43: Ausgangswerte zu Baseline für subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	148
Tabelle 4-44: Ergebnisse für subjektiver Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte) anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-45: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	150
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-47: Ausgangswerte zu Baseline für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	152
Tabelle 4-48: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Verträglichkeit	155
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studiendauer).....	159
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Induktionsphase).....	160
Tabelle 4-53: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und über die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau.....	169
Tabelle 4-54: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen	170
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Subgruppe Lebermetastasen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Subgruppe Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Subgruppe KRAS-Mutationsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	182

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	183
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	183
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	184
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	184
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	186
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	187
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-68: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower130.....	198
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	207
Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien	210
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower130	378
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower130.....	406

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Beantwortung von Teilfragestellung 1.....	83
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Beantwortung von Teilfragestellung 2.....	84
Abbildung 3: Studiendesign der Studie IMpower130.....	95
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	108
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	108
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; WT-Population; explorative Datenanalyse 4. September 2018.....	109
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; explorative Datenanalyse 4. September 2018.....	109
Abbildung 8: Zeitlicher Behandlungsverlauf der Patienten im Kontroll- und Behandlungsarm der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	112
Abbildung 9: Zeitlicher Behandlungsverlauf der Patienten im Kontroll- und Behandlungsarm der Studie IMpower130; WT-Population; explorative Datenanalyse 4. September 2018.....	112
Abbildung 10: Überlebenskurven der beobachteten und kontrafaktischen Ereigniszeiten der Kontrollgruppe sowie die beobachteten Ereigniszeiten der Behandlungsgruppe der Studie IMpower130; WT-Population für RPSFTM ohne Re-Zensierung; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	113
Abbildung 11: Überlebenskurven der beobachteten und kontrafaktischen Ereigniszeiten der Kontrollgruppe sowie die beobachteten Ereigniszeiten der Behandlungsgruppe der Studie IMpower130; WT-Population für RPSFTM mit Re-Zensierung; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	114
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des IRF) der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	122
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des Prüfarztes) der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	123
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des IRF) der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	124

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des Prüfarztes) der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018	124
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (Tumorbeurteilung des Prüfarztes) der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018	130
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (Tumorbeurteilung des Prüfarztes) der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018.....	131
Abbildung 18: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpower130, WT-Population....	403
Abbildung 19: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpower130, NEM-Subpopulation	404

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug Antibody
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
AEGT	Adverse events grouped term(s)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamtzahl neutrophile Granulozyten (Absolute neutrophile count)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated partial thromboplastin time)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CD	Cluster of differentiation
CnP	(Kombinationstherapie aus) Carboplatin + nab-Paclitaxel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Vollständiges Tumorsprechen (Complete response)
CRISP	Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients
CSF1	Colony-stimulating factor 1
CSR	Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
CXCL9	CXC-Ligand 9

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group(-Performance Status)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
ePRO	Electronic Patient Reported Outcome
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzelle (Immune Cell)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
iDCM	Unabhängiges Datenkontrollkomitee (independent data monitoring committee)
IFN γ	Interferon γ
IHC	Immunhistochemie

Abkürzung	Bedeutung
INR	International Normalized Ratio
Inv	Prüfarzt (Investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Reviewkomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention to Treat
IV	Intravenös
IxRS	Interactive Web/Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N.A.	Nicht zutreffend (not applicable)
nab	Nanoparticle albumin bound
NCI	National Cancer Institute
n.e.	Nicht bewertbar (not evaluable)
NE	Nicht berechenbar
NEoM	<u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrte (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free-survival)

Abkürzung	Bedeutung
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcome
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Tumoransprechen (Partial response)
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term
QoL	Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SILC	Symptoms in Lung Cancer
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STAT	Signalüberträger und Aktivator der Transkription (Signal Transducers and Activators of Transcription)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzelle (Tumor Cell)
Teff	T-Effektor
tGE	Tumorgenexpression
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TME	Tumorumgebung (Tumor microenvironment)
TNF	Tumornekrosefaktor

Abkürzung	Bedeutung
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time to Deterioration)
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
WT	Wildtyp
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel (CnP) steht Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) neben anti-Programmed death 1 (PD-1)-Therapien eine anti-Programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Therapie als neue Behandlungsoption zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird folgende Fragestellung beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine Epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, Epidermal growth factor receptor)-Mutationen und kein Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positives NSCLC haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu bewerten?

Diese Fragestellung wird, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgend, in zwei Teilfragestellungen unterteilt, um sie für zwei separate Patientenpopulationen innerhalb der Gesamtpopulation zu beantworten:

1. Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von ≥ 50 % (PD-L1-Expression).
2. Patienten mit einem TPS von < 50 % (PD-L1-Expression).

Der G-BA legt für die beiden Teilfragestellungen folgende zVT fest:

1. Für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 %.
 - Pembrolizumab als Monotherapie
2. Für Patienten mit einem TPS von < 50 %.
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatusoder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Aus Sicht der Roche Pharma AG (nachfolgend als Roche bezeichnet), muss grundsätzlich auch die additive Gabe von Bevacizumab (Bev) zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, als relevante zVT für die Population der Teilfragestellung 2 gesehen werden (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers).

Zur Beantwortung der **Teilfragestellung 1** existiert keine direkt vergleichende Evidenz. Dementsprechend kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber Pembrolizumab für die Patientenpopulation der Teilfragestellung 1 abgeleitet werden.

Zur Beantwortung der **Teilfragestellung 2** wird in diesem Dossier Evidenz für Atezolizumab + CnP aus der direkt vergleichenden Studie IMpower130 gegenüber der zVT CnP herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden alle patientenrelevanten Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt

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

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde eine umfassende systematische Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE[®], Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und EMBASE[®] sowie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Europäische Union Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien erfolgte entsprechend der im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen bei der Beurteilung wurden im Konsens gelöst.

Im Rahmen dieser Suche wurde eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase III-Studie identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Studie IMpower130, die Zulassungsstudie für das neue Anwendungsgebiet. Diese wird für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit CnP im hier vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für den direkten Vergleich erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien anhand des Patient-Intervention-Comparison-Outcome (PICO)-Schemas:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien^a	
Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-Plattenepithel-Histologie und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC	E1	Vorbehandelte und/oder EGFR-mutierte oder ALK-translozierte NSCLC-Patienten NSCLC-Patienten mit Plattenepithel-Histologie andere (Krebs-) Indikationen (Ausnahme: Einstufung als Komorbidität[en])	A1
Intervention	Atezolizumab 1.200 mg Intravenös (IV) in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m ² IV und Carboplatin Area under the Curve (AUC) 6 IV (zugelassene Dosierungen und Formulierungen)	E2	Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen	A2
Vergleichstherapie	<u>Teilfragestellung 1:</u> Für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % PD-L1-Expression oder einem Expressionsgrad von Tumorzellen (TC)3 oder Immunezellen (IC)3: Pembrolizumab als Monotherapie <u>Teilfragestellung 2:</u> Für Patienten mit einem TPS von < 50 % oder einem Expressionsgrad von TC0/1/2 und IC0/1/2: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder additive Gabe von Bev zu einer der zuvor genannten platinbasierten Kombinationschemotherapien	E3	Andere Vergleichsinterventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe	A3

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien^a	
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts der Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	E4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Dimensionen	A4
Studientyp	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	E5	Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	A6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A7

^a Generell führt die Nichterfüllung mindestens eines Einschlusskriteriums zum Ausschluss, z. B.: nicht E1 → A1
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AUC: Fläche unter der Kurve; Bev: Bevacizumab; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IC: Immunzelle; IV: Intravenös; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; TPS: Tumor Proportion Score

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

Die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung wurde anhand der zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienberichten (CSR, Clinical study report) der identifizierten Studie IMpower130, und 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. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die beiden Behandlungsarme Atezolizumab + CnP und CnP beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in der Studie verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen wurden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie sind im Dossier nach den Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben worden. Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet.

Studiendesign und Studienpopulation

In der Studie IMpower130 erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen zu Baseline und PD-L1-Expressionsstatus gemäß Immunhistochemie (IHC). Die co-primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) und das progressionsfreie Überleben (PFS, Progression-free-survival). Die objektive Ansprechrates (ORR, Objective response rate) und die Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response), die wie das progressionsfreie Überleben durch den Prüfarzt mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 bewertet wurden, waren die sekundären Endpunkte der Studie. Zusätzlich gab es für das progressionsfreie Überleben eine Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRF, Independent Review Facility) ebenfalls mittels RECIST v1.1.

Aufgrund der Operationalisierung der PD-L1-Expression anhand des TPS-Scores (berücksichtigt nur Tumorzellen) in der zVT-Vorgabe des G-BA und der davon abweichenden Bestimmung des PD-L1-Status in der Studie IMpower130, ist es nicht möglich, die Subpopulationen für die Beantwortung der beiden Teilfragestellungen auf Basis von individuellen Patientendaten exakt zu trennen. Die Subpopulation der Patienten mit einem TPS von $\geq 50\%$ ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation (Teilfragestellung 1) liegt unabhängig davon, ob nur TC3 oder TC3/IC3 als beste Annäherung an $\text{TPS} \geq 50\%$ verwendet wird, bei höchstens 19,1 % und somit in jedem Fall unter 20 % der Wildtyp (WT)-Population der IMpower130. Da die Subpopulation für die Beantwortung von Teilfragestellung 2 mindestens 80,9 % der WT-Population umfasst, wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die Population der Teilfragestellung 2 für die Wirksamkeitsendpunkte auf die präspezifizierte WT-Population sowie für die Verträglichkeitsendpunkte auf die Safety Analysis Set-Wildtyp (SAF-WT)-Population zurückgegriffen.

Die WT-Population wurde definiert als alle randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Datenanalyse bezüglich der WT-Population erfolgte nach dem Intention-

to-treat (ITT)-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (entsprechend dem „as treated“-Prinzip). Eine Ausnahme stellen Patienten dar, die aus dem CnP-Arm nach Progression zu einer Atezolizumab-Monotherapie gewechselt haben. Diese werden in der SAF-WT-Population weiterhin dem CnP-Arm zugeordnet, aber für die Analysen der Verträglichkeit zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert. Die unerwünschten Ereignisse dieser Patienten wurden zusätzlich in einer separaten deskriptiven Analyse dargestellt.

Des Weiteren werden aus Transparenzgründen die Ergebnisse der besten Annäherung an die Population der Teilfragestellung 2 dargestellt. Diese besteht aus Sicht von Roche, wie oben begründet, aus der WT-Population ohne Patienten mit einer Tumorzellen (TC)³/Immunzellen (IC)³ PD-L1-Expression. Im Folgenden wird diese Subpopulation als nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation (NEoM) bezeichnet. Der Zusatznutzen für Teilfragestellung 2 wird, wie im vorherigen Abschnitt begründet, auf der WT-Population abgeleitet.

Für die globale Studienkohorte der IMpower130 fand die präspezifizierte konfirmatorische Datenanalyse für den co-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben gemäß Fallzahlplanung am 15. März 2018 statt.

Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des Gesamtüberlebens ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt aufgrund überzeugender Wirksamkeit, d. h. durch das Erreichen der präspezifizierten statistischen Stopregel und der geplanten Eventzahlen, als konfirmatorisch gilt. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimsanalyse geplante Auswertung der konfirmatorischen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Am 04. September 2018 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA, European Medicines Agency) eine zusätzliche explorative Analyse zum Gesamtüberleben durchgeführt.

Zur Bewertung des Endpunktes Verträglichkeit wurde die zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers relevante und an die EMA übermittelte konfirmatorische Datenanalyse (15. März 2018) herangezogen.

Roche betrachtet den Analysezeitpunkt 15. März 2018 als konfirmatorisch und sieht diesen damit als nutzenbewertungsrelevant für alle patienten-relevanten Endpunkte an, also für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Unter Berücksichtigung der Möglichkeit des Behandlungswechsels unter Protokollversion 1 - 4 ist die Ergebnissicherheit der Studie IMpower130 als hinreichend für die Kategorie „Hinweis“ einzustufen.

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens liegen für **Teilfragestellung 1** keine Ergebnisse vor.

Zur Beantwortung der **Teilfragestellung 2** werden im Weiteren die Studienergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) IMpower130 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen.

Ergebnisse der Studie IMpower130 (Teilfragestellung 2):*Gesamtüberleben (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)*

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %- Konfidenzintervall (KI)]: 0,79 [0,64; 0,98], $p = 0,0298$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate und im CnP-Arm 13,9 Monate.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,99], $p = 0,0446$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 22 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate und im CnP-Arm 13,4 Monate.

Progressionsfreies Überleben – Tumorbeurteilung durch das IRF (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich für das vom IRF beurteilte progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90], $p = 0,0019$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP einen Progress zu erleiden. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,2 Monate und im CnP-Arm 6,5 Monate.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich für das vom IRF beurteilte progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,96], $p = 0,0204$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP einen Progress zu erleiden. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,1 Monate und im CnP-Arm 6,5 Monate.

*Tumoransprechen – Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)**Objektive Ansprechrate*

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der objektiven Ansprechrate (beurteilt durch ein unabhängiges Reviewkomitee [IRF, Independent Review Facility]) zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (272 [60,2 %] vs. 93 [41,0 %]; RR [95 %-KI]: 1,47 [1,24; 1,75], rRR [95 %-KI]: 0,68 [0,57; 0,81], $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu zeigen ist im Atezolizumab + CnP-Arm 47 % höher als im CnP-Arm.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (RR [95 %-KI]: 1,46 [1,20; 1,77], $p = 0,0002$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu zeigen ist im Atezolizumab + CnP-Arm 46 % höher als im CnP-Arm.

Dauer des Ansprechens

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Dauer des Ansprechens zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79], $p = 0,0002$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 40 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 6,3 Monate und im CnP-Arm 5,4 Monate.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,91], $p = 0,0106$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 33 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 6,0 Monate und im CnP-Arm 5,5 Monate.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Sowohl in der WT-Population als auch in der NEM-Subpopulation wurde in keiner Symptomskala des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-C30) für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen festgestellt.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 0,97], $p = 0,0256$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,2 Monate und im CnP-Arm 5,7 Monate.

In allen anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und in der NEM-Subpopulation wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte der EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) wurde sowohl in der WT-Population als auch in der NEM-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Sowohl in der WT-Population als auch in der NEM-Subpopulation wurde in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Verträglichkeit (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Im Folgenden werden die Ergebnisse basierend auf der gesamten Studiendauer zusammengefasst.

Im Atezolizumab + CnP-Arm wiesen 445 Patienten (99,6 %) mindestens ein **unerwünschtes Ereignis** auf während es im CnP-Arm 221 Patienten (99,1 %) waren. Die Zugabe von Atezolizumab zu CnP führte folglich nicht zu einer vermehrten Anzahl an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,89; 1,27], $p = 0,4943$).

Es trat bei 380 Patienten (85,0 %) des Atezolizumab + CnP-Arms mindestens ein **unerwünschtes Ereignis vom Grad 3 – 4** auf, während es bei 166 Patienten (74,4 %) des CnP-Arms zu mindestens einem Grad 3 – 4 Ereignis kam. Bei unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – 4 ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms (HR [95 %-KI]: 1,24 [1,03; 1,49], $p = 0,0260$). Bei der separaten Betrachtung der Grad 3 – 4 Ereignisse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms nur für die **Grad 4 Ereignisse** (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,13; 2,31], $p = 0,0084$). Bezüglich der **Grad 3 Ereignisse** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,99; 1,45], $p = 0,0576$). Eine detaillierte Analyse der Grad 4 Ereignissen zeigt, dass die Unterschiede

insbesondere auf hämatologische Ereignisse, die während der Induktionsphase auftreten, zurückzuführen, diese aber in der Regel gut behandelbar und klinisch nicht in allen Fällen relevant sind.

Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 wurden bei 24 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + CnP-Arm und bei 13 Patienten (5,8 %) im CnP-Arm dokumentiert. Zwischen beiden Behandlungsarmen ist kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von unerwünschten Ereignissen vom Grad 5 ersichtlich (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,34; 1,35], $p = 0,2632$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei insgesamt 228 Patienten (51,0 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 86 Patienten (38,6 %) im CnP-Arm auf und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,90; 1,48]; $p = 0,2661$).

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch von mindestens einer Substanz des Therapieregimes geführt haben, traten bei insgesamt 120 Patienten (26,8 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 50 Patienten (22,4 %) im CnP-Arm auf und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,72; 1,40]; $p = 0,9675$).

Zusammenfassend betrachtet traten in der Studie IMpower130 keine bislang unbekanntes Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der kombinierten Verabreichung von Atezolizumab mit CnP auf.

Subgruppenanalysen

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ein homogenes Bild und es liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung des metastasierten NSCLC ist es für den behandelnden Arzt wichtig, zwischen möglichst vielen patientenindividuellen Therapieansätzen auswählen zu können. Mit der Einführung der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP steht eine weitere neue und wirksame Therapieoption zur Verfügung deren Besonderheit die Hinzunahme des Chemotherapie-Kombinationspartners nab-Paclitaxel ist. Nab-Paclitaxel zeichnet sich durch eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel aus. Zusätzlich zu diesen Vorteilen (siehe auch Modul 3) besteht ein Bedarf an steroidsparenden Therapieoptionen. Insbesondere ältere Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC ohne therapierbare Treibermutationen und bestimmten Komorbiditäten (z.B. Patienten mit einer diabetischen Begleiterkrankung und/oder neuropathischen Beschwerden) können vom steroidsparenden Effekt der Kombination mit nab-Paclitaxel profitieren. Mit der Verbindung von Atezolizumab + CnP wird so für Arzt und

Patient das Angebot an lebensverlängernden Therapieoptionen um eine zusätzliche neue und wirksame Variante erweitert.

Für NSCLC-Patienten im Stadium IV existiert zwischen der Diagnose und der Therapieeinleitung nur ein äußerst kurzes Zeitfenster. Auch die Zeitspanne, die für die eigentliche Intervention zur Verfügung steht, ist bei diesen Patienten im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen kurz. Zudem können auch lokoregionäre Prognose akute Behandlungen erforderlich machen. Der Bedarf an Therapien, die durch ein verlängertes Überleben, ein rasches und möglichst vollständiges Ansprechen, eine Kontrolle des Tumorwachstums und durch die Reduktion der Symptomlast eine möglichst langfristige Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität der Patienten erreichen, ist daher sehr hoch. Atezolizumab + CnP bietet für NSCLC-Patienten im Stadium IV eine das progressionsfreie Intervall sowie das Gesamtüberleben verlängernde, das Ansprechen verbessernde und die Lebensqualität erhaltende Therapie. Eine Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus des jeweiligen Patienten ist entsprechend der Zulassung nicht notwendig.

Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie IMpower130 zusammengefasst, eine tabellarische Übersicht befindet sich in Tabelle 4-2:

Tabelle 4-2: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower130

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CnP vs. CnP HR [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie (Teilfragestellung 2)
Mortalität		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Gesamtüberleben (WT)	0,79 [0,64;0,98], 0,0298	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Gesamtüberleben (NEoM)	0,78 [0,62;0,99], 0,0446	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Progressionsfreies Überleben IRF (WT)	0,75 [0,62;0,90], 0,0019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben IRF (NEoM)	0,79 [0,64;0,96], 0,0204	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrates Inv (WT)	RR: 1,47 [1,24;1,75], < 0,0001 rRR: 0,68 [0,57;0,81]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrates Inv (NEoM)	RR: 1,46 [1,20;1,77], 0,0002 rRR: 0,69 [0,56;0,84]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens Inv (WT)	0,60 [0,46;0,79], 0,0002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens Inv (NEoM)	0,67 [0,49;0,91], 0,0106	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Schmerzen (andere) (WT)	0,75 [0,57;0,97], 0,0256	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CnP vs. CnP HR [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie (Teilfragestellung 2)
Verträglichkeit		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Patienten mit UE Grad 3 – 4 (SAF-WT)	1,24 [1,03;1,49], 0,0260	Zusatznutzen nicht belegt ^a
<i>Patienten mit UE Grad 4 (SAF-WT)</i>	<i>1,61 [1,13;2,31], 0,0084</i>	
Zusatznutzen insgesamt		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>GRAÜ: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population</p> <p>^a Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; Inv: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEM: <u>N</u>icht PD-L1 hoch <u>e</u>xprimierende Patienten <u>o</u>hne EGFR-<u>M</u>utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RR: Relatives Risiko; rRR: Reversiertes relatives Risiko, das den Behandlungseffekt CnP vs. Atezolizumab + CnP angibt; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten, beschrieben durch den Studienendpunkt Gesamtüberleben, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und stellt neben der Reduktion tumorbedingter Symptome, dem Erhalt der Lebensqualität und der Verlängerung der Zeit bis zum Progress ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten NSCLC ohne Perspektive auf Heilung dar. Die mit bisherigen Therapieregimen ohne Krebsimmuntherapie erreichte mediane Überlebenszeit von NSCLC-Patienten im Stadium IV von ca. 7 bis 13 Monaten, sowie der geringe Prozentsatz an Patienten, die ein 5-Jahresüberleben erreichen, belegen die Relevanz dieses Endpunkts.

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98], p = 0,0298) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Diese Ergebnisse bedeuteten für betroffene Patienten eine mediane Lebensverlängerung um 4,7 Monate im Vergleich zu CnP (18,6 Monate im Behandlungsarm vs. 13,9 Monate im Kontrollarm). Diese Lebenszeitverlängerung ist insbesondere für NSCLC-Patienten im Stadium IV von großer Bedeutung, da bisherige Therapieansätze nur

ein sehr kurzes medianes Gesamtüberleben erzielen konnten und den hohen medizinischen Bedarf an lebensverlängernden neuen Therapieoptionen definierten, welchem mit der aktuellen Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP direkt entsprochen wird.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist es wichtig zu berücksichtigen, dass es Patienten unter den Protokoll Versionen 1 – 4 erlaubt war, nach Progression im Kontrollarm in den Interventionsarm (Atezolizumab-Monotherapie) zu wechseln. Unter der Annahme eines positiven Interventionseffekts von Atezolizumab sind die oben genannten Effektschätzer zum Gesamtüberleben daher mit hoher Wahrscheinlichkeit zuungunsten des Interventionsarms verzerrt. Bis zum konfirmatorischen Analysezeitpunkt am 15. März 2018 wechselten 40,6 % (n = 93) Patienten der WT-Population in den Behandlungsarm (Atezolizumab-Monotherapie). Bis zum Zeitpunkt der explorativen Datenanalyse am 4. September 2018 wechselten 41,0 % (n = 94) Patienten der WT-Population in den Behandlungsarm (Atezolizumab-Monotherapie). Atezolizumab-Monotherapie ist als Zweitlinientherapie in dieser Indikation eine zugelassene und adäquate Therapie – somit ist die Analyse nach dem Intention-to-treat Prinzip eine verlässliche Analyse mit niedrigem Verzerrungspotential (entspricht der „Treatment-Policy“ Strategie in der Terminologie der Estimands). Diese Analyse beantwortet allerdings die Frage nach dem Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Erstlinientherapie nicht ausreichend. Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Dossier eine statistische Adjustierung mittels einer RPSFTM Analyse durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt für die Erstlinientherapie zu ermitteln und um für den Wechseleffekt zu kontrollieren (entspricht der „Hypothetical“ Strategie in der Terminologie der Estimands). Die RPSFTM-adjustierte Analyse (15. März 2018) in der WT-Population zeigt ein HR von 0,72 (95 %-Bootstrap-KI: 0,534; 0,968) zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP. Dieses HR liegt deutlich unter dem unadjustierten HR von 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,98)]. Die Zusatzanalyse der WT-Patienten, die unter den Protokollversionen $\geq v5$ eingeschlossen wurden und denen somit kein Treatment Switching innerhalb der Studie erlaubt war, zeigt ebenfalls einen Punktschätzer, der dem mit der RPSFTM-Methode adjustierten HR sehr ähnlich ist. So liegt das HR je nach Analyse zwischen (HR [95 %-KI]: 0,714 [0,414; 1,231]) und (HR [95 %-KI]: 0,744 [0,358; 1,548]). Dies verdeutlicht die Verzerrung des unadjustierten HR zuungunsten von Atezolizumab.

Zusammenfassend lassen sich die Resultate zum Gesamtüberleben als eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung der Lebensdauer beschreiben. Im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV stellen diese Ergebnisse eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP dar. Roche sieht die in der Hauptanalyse gezeigten, für Behandlungswechsel („Treatment Switching“) unadjustierten HR für das Gesamtüberleben als eine Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffektes von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP an. Da der tatsächliche Effekt wahrscheinlich stärker ausgeprägt ist, ist deshalb *mindestens* die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt gerechtfertigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Auswertung des IRF)

Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht indiziert, da eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression. Die mit der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einhergehende Verzögerung der Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität machen diesen Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Darüber hinaus wird infolge einer Progression bei vielen Patienten eine Umstellung der Therapie erforderlich, welche wiederum das Risiko von Nebenwirkungen und Folgekomplikationen birgt.

Die Auswertung des vom IRF beurteilten progressionsfreien Überlebens zeigt in der WT-Population zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90], $p = 0,0019$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP einen Progress zu erleiden.

Die Resultate zum progressionsfreien Überleben lassen sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV als Linderung der Erkrankung und somit als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP beschreiben. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Tumoransprechen

Auch beim Tumoransprechen handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus. Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen sowie die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben und deswegen mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden sind. Dieser liegt insbesondere in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen.

Objektive Ansprechrates

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen; beurteilt durch den Prüfarzt) zeigt sich für die WT-Population der Studie IMpower130 zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP (272 Patienten [60,2 %]) im Vergleich zu CnP (93 Patienten [41,0 %]; rRR [95 %-KI]: 0,68 [0,57; 0,81]). Damit sprechen nahezu zwei Drittel der Patienten unter Atezolizumab + CnP

auf die Behandlung an. Je nach Ausmaß und Lokalisation der Tumorerkrankung kann dies für die betroffenen Patienten von erheblicher Bedeutung im Sinne der Vermeidung ernsthafter Komplikationen oder der Kontrolle von krankheitsbedingten Symptomen sein.

Die Resultate zur objektiven Ansprechrate lassen sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV als Verringerung schwerwiegender Symptome und somit als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP beschreiben. Hierbei wird ein Progress als schwerwiegendes Symptom angesehen. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Dauer des Ansprechens

In der WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 für die Dauer des Ansprechens ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79], $p = 0,0002$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 40 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Die Resultate zur Dauer des Ansprechens lassen sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV als Verringerung schwerwiegender Symptome bewerten. Hierbei wird ein Progress als schwerwiegendes Symptom angesehen. Dieses Ergebnis ist auch deshalb relevant, da es in den späteren Therapielinien des NSCLC nur wenige wirksame Therapieoptionen gibt. Die Dauer des Ansprechens unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab + CnP verzögert die Notwendigkeit eines Therapiewechsels auf ein weiteres Behandlungsregime und ist somit unmittelbar als therapie- und patientenrelevantes Ergebnis einzuschätzen. Die deutlichen Vorteile einer Behandlung mit der Kombinationstherapie Atezolizumab + CnP rechtfertigen die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Symptomatik

Im Rahmen einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC der Fall. Je nach Tumorausbreitung dominieren pulmonale Symptome oder Symptome aufgrund der Metastasierung. NSCLC-Metastasen treten vor allem in der Leber, in Gehirn und Rückenmark, den Nebennieren und in den Knochen auf. Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Dieses umfasst – neben vielen weiteren möglichen Symptomen – Knochenschädigungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfälle, Lähmungen und Wesensveränderungen.

Symptome wie Schmerzen können somit ein Resultat der Metastasen sein. In der palliativen Therapiesituation sind Schmerzen ein schwerwiegendes Symptom, dessen Kontrolle unmittelbare Bedeutung für die Patienten und deren Alltagsbewältigung hat. Können die Schmerzen nicht kontrolliert werden führt dies nicht selten zu einer Hospitalisierung. Die

adäquate Versorgung von Schmerzen ist ein zentrales Bedürfnis von Patienten der Zielpopulation und direkt an deren Lebensqualität gebunden.

Die Erfassung entsprechender Symptome ist daher ein wichtiges Instrument; sowohl zur Einschätzung einer durch die Therapie erreichten Kontrolle der Symptomatik als auch zur Erhebung von therapiebedingten Beeinträchtigungen.

Die Einschätzung, um welche Zielgrößenkategorie es sich bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 handelt, hängt von der Schwere des jeweiligen Symptoms ab. Um die Schwere dieser Symptome für den Patienten bewerten zu können, wurde die Einschätzung der Schwere der jeweiligen Symptome zu Studienbeginn herangezogen. Hierbei wurden die Symptome auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst, wobei höhere Werte für eine höhere Symptomlast sprechen. Eine alternative, häufig vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verwendete Methode, die Schwere der Symptome anhand der durch den Prüfarzt gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) bewerteten Intensität unerwünschter Ereignisse zu bestimmen, wurde für die unten beschriebenen Symptome mit statistisch signifikantem Unterschied als nicht sachgerecht empfunden.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

In der WT-Population der Studie IMpower130 wurde in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile in der Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne zusätzliche Symptome wahrnehmen zu müssen.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

In der WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Vorteil für Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 0,97], $p = 0,0256$). Dies entspricht einem um 25 % reduziertem Risiko unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Durch die additive Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich signifikante Vorteile in der Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-LC13. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab sowohl von einer Wirksamkeitsverstärkung wie auch zusätzlich von einer Symptomreduktion profitieren können.

Der Ausgangswert zu Zyklus 1 (Baseline) lag für Patienten des Atezolizumab + CnP-Arms im Mittel bei 28,78 Punkten, im CnP-Arm waren es 29,81 Punkte. Daher kann bereits zu Beginn der Therapie von einer erhöhten Symptombelastung durch Schmerzen (andere) ausgegangen werden. Das Symptom Schmerzen (andere) ist damit als schwerwiegendes Symptom zu klassifizieren.

Die Rücklaufquoten waren im Atezolizumab + CnP-Arm über den Studienverlauf hinweg hoch. Über den gesamten Zeitraum lag die Rücklaufquote – bis auf wenige Ausnahmen zu Woche 9, 12 und 120 – bei über 70 %. Im Vergleich dazu sank die Rücklaufquote im CnP-Arm ab Woche 6 auf unter 70 %.

Zusammenfassend lässt sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV aufgrund dieser Ergebnisse **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP bei der Symptomatik anhand der Ergebnisse des EORTC QLQ-LC13 feststellen.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der EQ-5D VAS wurde in der WT-Population der Studie IMpower130 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile bezüglich des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten, gemessen mit der EQ-5D VAS. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne Verschlechterungen in ihrem Gesundheitszustand wahrnehmen zu müssen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der palliativen Onkologie ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel: direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMpower130 anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht festgestellt. Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die

Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne eine Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erleben.

Verträglichkeit

Atezolizumab wurde seit Mai 2011 bei mehr als 67.000 Patienten (bei 21.117 Patienten im Rahmen von klinischen Studien und bei 46.699 Patienten außerhalb von klinischen Studien) eingesetzt. In der Studie IMpower130 traten keine bislang unbekanntenen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der kombinierten Verabreichung von Atezolizumab mit CnP auf.

In den zur Beurteilung der Verträglichkeit relevanten Hauptkategorien gibt es in den Kategorien Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 5, Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Jedoch ergab sich in der Kategorie Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – 4 (HR [95 %-KI]: 1,24 [1,03; 1,49], $p = 0,0260$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms. Dieser Unterschied wird durch die Nachteile bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 4 (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,13; 2,31], $p = 0,0084$) getrieben. Bezogen auf die unerwünschten Ereignisse vom Grad 4 zeigten sich insbesondere in der Induktionsphase hämatologische Ereignisse als signifikant häufiger im Atezolizumab + CnP-Arm. In der Regel sind diese Ereignisse jedoch gut behandelbar und klinisch nicht in allen Fällen relevant.

Auf SOC Ebene zeigten sich anteilmäßig nur einzelne unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 – 4 mit einem Unterschied von $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen, welche einen Unterschied zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms aufwiesen. Dies gilt auch für die Ereignisse der SOC „Erkrankungen der Atemwege und des Mediastinums“, für welche die Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung prädisponiert sind.

Insgesamt entsprechen die in den diskutierten SOC beobachteten Ergebnishäufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sowie die Ergebnishäufigkeiten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dem bislang bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab.

Das Sicherheitsprofil hinsichtlich häufiger unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse zeigt die zu erwartenden und bekannten unerwünschten Ereignisse der Kombination CnP sowie die für eine Krebsimmuntherapie typischen immunvermittelten Ereignisse, die jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtsicherheitsprofil der Dreifachkombination hatten. Weiterhin führten diese nicht dazu, dass statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 im Prüfarm als im Vergleichsarm beobachtet wurden. Des Weiteren führten die unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 - 4, die unter Atezolizumab + CnP statistisch signifikant häufiger auftraten als unter CnP, nicht zu

einer statistisch signifikant höheren Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In der Gesamtschau ergeben sich aus den Ergebnissen der Studie IMpower130 keine unerwarteten, neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale. Das beschriebene Verträglichkeitsprofil der Dreifachkombination ist somit insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Therapiezielsetzung bei diesem prognostisch ungünstigen Patientenkollektiv konsistent und in den Behandlungsalltag übertragbar.

Im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse **kein Zusatznutzen** für die Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP bei der Verträglichkeit festgestellt werden.

Fazit zum Zusatznutzen einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber CnP

Teilfragestellung 1:

Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichender Evidenz kann für die Population der Teilfragestellung 1 kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber Pembrolizumab abgeleitet werden.

Teilfragestellung 2:

Zusammengefasst ergeben sich aus dem Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP, in der für die Nutzenbewertung relevanten WT-Population eindeutige, klinisch relevante Vorteile der Therapie mit Atezolizumab + CnP. Bzgl. des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis für einen *mindestens* geringen Zusatznutzen. Außerdem ergeben sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Symptomatik ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit finden sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen. In der Gesamtschau ist die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Population der Teilfragestellung 2 gerechtfertigt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Mit Atezolizumab in Kombination mit CnP steht Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem NSCLC neben PD-1-Therapien eine PD-L1-Therapie als neue Behandlungsoption zur Verfügung, welche die Prognose ihrer Erkrankung verbessern kann.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird folgende Fragestellung zu Atezolizumab + CnP beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben, im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Diese Fragestellung wird, dem G-BA folgend, in zwei Teilfragestellungen unterteilt, um sie für zwei separate Patientenpopulationen innerhalb der Gesamtpopulation zu beantworten:

1: für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 %

2: für Patienten mit einem TPS von < 50 %

Hierbei soll für jede Teilfragestellung die jeweils durch den G-BA benannte zVT berücksichtigt werden. Aus Sicht von Roche, muss grundsätzlich auch die additive Gabe von Bev zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, als relevante zVT für die Population der Teilfragestellung 2 gesehen werden (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers).

Das vorliegende Dossier verfolgt das Ziel, die beiden Teilfragestellungen mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Teilfragestellungen wurden durch die Beurteilung der folgenden Kriterien identifiziert:

Patientenpopulation

Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit CnP zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.

Intervention

Laut Fachinformation werden 1.200 mg Atezolizumab jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht. Die Behandlung mit Atezolizumab erfolgt bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt (1). Carboplatin wird alle 21 Tage mit einer Dosis von AUC 6 (Fläche unter Kurve, Area under the curve) und nab-Paclitaxel mit einer Dosis von 100 mg/m² an den Tagen eins, acht und 15 des 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht. Für die Nutzenbewertung werden Studien betrachtet, in denen Atezolizumab + CnP gemäß den Angaben der Fachinformationen verabreicht wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus dem G-BA-Beratungsgespräch zur Studie IMpower130 (Beratungsanforderung 2018-B-260) vom 14. Februar 2019 resultieren folgende zVT für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen (2).

1. Für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % (PD-L1-Expression):
 - Pembrolizumab als Monotherapie
2. Für Patienten mit einem TPS von < 50 % (PD-L1-Expression):
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (3) oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Aus der durch den G-BA vorgenommenen Unterteilung der Zielpopulation (erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC, nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen) in

1. Patienten mit einem TPS \geq 50 % sowie
2. Patienten mit einem TPS $<$ 50 %

ergeben sich die oben genannten Teilfragestellungen 1 und 2.

Wie bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2, beschrieben, muss aus Sicht von Roche eine mögliche additive Gabe von Bev zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie von der zVT mit umfasst sein (siehe oben).

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit einer der oben genannten Kombinationschemotherapien kann für bestimmte Patienten eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Bev bzw. Pemetrexed oder eine Wechsel-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed unter Beachtung des Zulassungsstatus in Betracht gezogen werden. Patienten, für welche Bev oder Pemetrexed in der (Wechsel-) Erhaltungstherapie nicht in Frage kommen, sollten alternativ Best supportive care (BSC) im Anschluss an die Induktionstherapie erhalten.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Tumoransprechen: objektive Ansprechrates (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR)
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13
- Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Verträglichkeit

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 – 4 inklusive der separaten Darstellung der CTCAE-Grade 3, 4
 - *Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3*
 - *Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4*
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Weitere unerwünschte Ereignisse setzen sich aus folgenden Analysen zusammen:

- Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse

Studientypen

Sowohl für Atezolizumab + CnP 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.

Zusammenfassung

Zur Beantwortung der **Teilfragestellung 1** existiert keine direkt vergleichende Evidenz. Dementsprechend kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber Pembrolizumab für die Patientenpopulation der Teilfragestellung 1 abgeleitet werden.

Zur Beantwortung der **Teilfragestellung 2** wird in diesem Dossier Evidenz für Atezolizumab + CnP aus der direkt vergleichenden Studie IMpower130 gegenüber der zVT CnP herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden alle patientenrelevanten Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Für jede der beiden in Abschnitt 4.2.2 genannten Teilfragestellungen wurde eine Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT, Randomized controlled trial) mit Atezolizumab + CnP, die sich für einen *direkten Vergleich* mit einer der durch den G-BA benannten zVT eignen, durchgeführt.

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

Patientenpopulation:

- Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV) mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR-Mutationen oder ALK- positivem NSCLC.

Intervention:

Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab + CnP gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet NSCLC (zugelassene Dosierungen und Formulierungen; siehe Tabelle 4-3).

zVT:

Aus dem G-BA-Beratungsgespräch zur Studie IMpower130 (Beratungsanforderung 2018-B-260 (2)) vom 14. Februar 2019 resultieren folgende zVT für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC:

- Für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 1):
 - Pembrolizumab als Monotherapie
- Für Patienten mit einem TPS von < 50 % (PD-L1-Expression) (Teilfragestellung 2):
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Für die Suche nach direkt vergleichenden Studien wird nach dieser Vorgabe, ergänzt um die mögliche additive Gabe von Bev zu einer der genannten platinbasierten Kombinationschemotherapien bzw. einer möglichen Pemetrexed-Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapien-Dublette (siehe Abschnitt 4.2.1), vorgegangen (siehe Tabelle 4-3).

Patientenrelevante Endpunkte:

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung des G-BA und § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden (4, 5):

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientyp: RCT

RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (6); Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA (5).

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 + CnP laut Fachinformation bis zum Verlust des klinischen Nutzens erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien^a	
Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit nicht-Plattenepithel-Histologie und ohne EGFR-Mutationen oder ALK- positivem NSCLC	E1	Vorbehandelte und/oder EGFR-mutierte oder ALK-translozierte NSCLC-Patienten NSCLC-Patienten mit Plattenepithel-Histologie andere (Krebs-) Indikationen (Ausnahme: Einstufung als Komorbidität[en])	A1
Intervention	Atezolizumab 1.200 mg IV in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m ² IV und Carboplatin AUC 6 IV (zugelassene Dosierungen und Formulierungen)	E2	Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen	A2
Vergleichstherapie	<u>Teilfragestellung 1:</u> Für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % PD-L1-Expression oder einem Expressionsgrad von TC3 oder IC3: Pembrolizumab als Monotherapie <u>Teilfragestellung 2:</u> Für Patienten mit einem TPS von < 50 % oder einem Expressionsgrad von TC0/1/2 und IC0/1/2: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder additive Gabe von Bev zu einer der zuvor genannten platinbasierten Kombinationschemotherapien	E3	Andere Vergleichsinterventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe	A3
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts der Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	E4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Dimensionen	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien^a	
Studientyp	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	E5	Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	A6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A7

^a Generell führt die Nichterfüllung mindestens eines Einschlusskriteriums zum Ausschluss, z. B.: nicht E1 → A1
 ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AUC: Fläche unter der Kurve; Bev: Bevacizumab; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IC: Immunzelle; IV: Intravenös;
 nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; TPS: Tumor Proportion Score

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben zu identifizieren, wurde eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen aus je drei Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter verwendet (7). Weitere Einschränkungen (z. B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

In der Cochrane-Datenbank wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, auf eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde verzichtet. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen. Für die Suchen in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane-Datenbank wurde die OVID-Plattform verwendet.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den

oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suchen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und PharmNet.Bund durchgeführt.

Es wurden zunächst jeweils alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels gesucht und abschließend die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Es wurden keine Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen.

Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suchen in Studienregistern sind im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Studie wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in

der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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 |

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

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

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

- 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

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

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

Populationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Studie IMpower130 definiert, die für die Nutzenbewertung als relevante RCT identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Die durch den G-BA vorgegebene zVT für das vorliegende Dossier beruht auf Trennpunkten des PD-L1-Expressionsgrades, welcher entsprechend der Zulassung von Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung NSCLC) anhand des TPS (berücksichtigt nur Tumorzellen) basierend auf dem Dako 22C3-Assay ermittelt wird. Der G-BA legt fest, dass für Patienten mit einem TPS $\geq 50\%$ die zVT eine Pembrolizumab-Monotherapie ist, für Patienten mit einem TPS $< 50\%$ eine Behandlung mit einer Chemotherapie-Kombination. In den NSCLC-Studien von Roche wurde der PD-L1-Expressionsstatus mit einem alternativen Testverfahren, dem

Ventana SP142-Assay, ermittelt. Bei diesem Testverfahren werden sowohl Immunzellen (IC) als auch Tumorzellen (TC) berücksichtigt (siehe Tabelle 4-4). Zur Vergleichbarkeit der verschiedenen PD-L1-Testverfahren besteht derzeit noch kein eindeutiger wissenschaftlicher Konsens. Roche vertritt hierzu die Position, dass der PD-L1-Tumorzell-Score „TPS \geq 50 %“ nicht komplett der Teilkomponente „TC3“ des in den von Roche durchgeführten NSCLC-Studien genutzten Ventana SP142-Assays entspricht. Dies ist insbesondere in einem unterschiedlichen Färbeverhalten der in den Assays genutzten Antikörper begründet. In einer unabhängigen Untersuchung (8) konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu drei weiteren geprüften Assays (22C3 (Dako), 28-8 (Dako), und SP263 (Ventana)) insbesondere der SP142-Assay Tumorzellen schwächer färbt. Untersuchungen aus Deutschland bestätigen diese Diskrepanzen (9). In zwei retrospektiven Analysen der von Roche durchgeführten NSCLC-Studien OAK sowie IMpower150 wird gezeigt, dass die Prävalenzverteilung der PD-L1-Expressionsgrade zwischen dem SP142-Assay (gemeinsame Auswertung von TC- und IC-Scores) und den Assays 22C3 sowie SP263 (Bewertung allein auf Grundlage der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen) näherungsweise vergleichbar sind (10, 11). Letztendlich stellt die Gegenüberstellung der PD-L1-Gruppen mit hoher Expression basierend auf einem TPS von \geq 50 % zu dem in dieser Studie genutzten Score TC3 oder IC3 eine Annäherung dar. Insbesondere Unterschiede im Färbeverhalten der Antikörper, in der Wahl des in das Scoring eingehenden Zelltyps sowie in der Patientenselektion der Studien führen dazu, dass die Identifikation der Patienten als Hochexprimierer zwischen beiden Testverfahren (SP142 und 22C3) nicht deckungsgleich ist. Die Gegenüberstellung der Testverfahren ermöglicht daher eine bestmögliche, jedoch eingeschränkte Vergleichbarkeit dieses Patientenkollektivs.

Tabelle 4-4: Auswertungskriterien für die Antikörperfärbung

Beschreibung der Auswertungskriterien für die Antikörperfärbung (verwendeter Antikörper: Ventana SP142)	PD-L1-Expressionslevel
Zellen des Immunsystems, die in den Tumor eingewandert sind (Tumor-infiltrating immune cells) (IC)	
Keine nachweisbare PD-L1-Färbung ODER nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität in < 1 % der IC innerhalb der Tumorfläche, die von Tumorzellen sowie von intratumoralem und angrenzendem peritumoralem desmoplastischem Stroma gebildet wird.	IC0
Nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität zwischen ≥ 1 % und < 5 % der IC innerhalb der Tumorfläche, die von Tumorzellen sowie von intratumoralem und angrenzendem peritumoralem desmoplastischem Stroma gebildet wird.	IC1
Nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität zwischen ≥ 5 % und < 10 % der IC innerhalb der Tumorfläche, die von Tumorzellen sowie von intratumoralem und angrenzendem peritumoralem desmoplastischem Stroma gebildet wird.	IC2
Nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität ≥ 10 % der IC innerhalb der Tumorfläche, die von Tumorzellen sowie von intratumoralem und angrenzendem peritumoralem desmoplastischem Stroma gebildet wird.	IC3
Tumorzellen (TC)	
Keine nachweisbare PD-L1-Färbung ODER nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität in < 1 % der TC.	TC0
Nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität zwischen ≥ 1 % und < 5 % der TC.	TC1
Nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität zwischen ≥ 5 % und < 50 % der TC.	TC2
Nachweisbare PD-L1-Färbung jeglicher Intensität in ≥ 50 % der TC.	TC3
Quelle (12) IC: Immunzelle; PD-L1: Programmed death ligand 1; TC: Tumorzelle	

Aufgrund der Operationalisierung der PD-L1-Expression in der zVT-Vorgabe des G-BA anhand des TPS-Scores und der davon abweichenden Bestimmung des PD-L1-Status in der Studie IMpower130, ist es nicht möglich die Subpopulationen für die Beantwortung der beiden Teilfragestellungen auf Basis von individuellen Patientendaten exakt zu trennen. Die Subpopulation der Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation (Teilfragestellung 1) liegt unabhängig davon, ob nur TC3 oder TC3/IC3 als beste Annäherung an TPS ≥ 50 % verwendet wird bei höchstens 19,1 % und somit in jedem Fall unter 20 % der WT-Population der IMpower130 (12).

Da die Subpopulation für die Beantwortung von Teilfragestellung 2 mindestens 80,9 % der WT-Population umfasst, wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die Population der Teilfragestellung 2 auf die präspezifizierte WT-Population sowie die SAF-WT-Population zurückgegriffen (6). Zusätzlich wird aus Transparenzgründen die beste Annäherung an die Population der Teilfragestellung 2 dargestellt. Diese besteht aus Sicht von Roche, wie oben begründet, auf der WT-Population ohne Patienten mit einer TC3/IC3 PD-L1-Expression.

Im Folgenden wird diese Subpopulation der nicht PD-L1 hoch exprimierenden Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation (NEoM) sowie die beiden im Dossier dargestellten Populationen (WT und SAF-WT) im Detail beschrieben.

Berücksichtigte Populationen

WT-Population

Die WT-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Datenanalyse bezüglich der WT-Population erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“). Die WT-Population entspricht der in der europäischen Zulassung berücksichtigten Population. Ziel der Studie IMpower130 war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab in der WT-Population. Im primären CSR umfasste die WT-Population 679 Patienten. Bei einer Datenprüfung am 19. Oktober 2019 wurde im Rahmen einer Reevaluation festgestellt, dass sechs Patienten nicht der WT zugeordnet wurden, obwohl sie keine EGFR-Mutation (n = 4) bzw. ALK-Translokation (n = 2) aufwiesen. Die WT-Population wurde dementsprechend im Rahmen eines CSR-Addendums auf 685 Patienten angepasst. Da sich die Ergebnisse im Vergleich zum primären CSR nicht relevant verändert haben (13), wurde im Zulassungsprozess weiter der primäre CSR verwendet. Im vorliegenden Dossier wurden alle Analysen auf Basis der korrigierten WT-Population (n = 685) durchgeführt. Eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse des primären CSR mit den Ergebnissen dieses Dossier ist deshalb nicht mehr gegeben. Wie oben begründet erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der Teilfragestellung 2 auf Basis der korrigierten WT-Population.

NEoM-Subpopulation

Die NEoM-Subpopulation **n**icht PD-L1 hoch **e**xprimierender Patienten **o**hne EGFR-**M**utation bzw. ALK-Translokation ist definiert als diejenigen Patienten, die eine fehlende (TC0 [Tumorzelle, Tumor cell] und IC0 [Immunzelle, Immune cell]), schwach ausgeprägte (TC1/2/3 oder IC1/2/3 ohne TC2/3 oder IC2/3) oder mittlere (TC2/3 oder IC2/3 ohne TC3 oder IC3) PD-L1-Expression aufweisen und die außerdem keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Tabelle 4-4 beschreibt Auswertungskriterien für die Antikörperfärbung der verschiedenen PD-L1-Expressionslevel.

SAF-WT-Population

Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (entsprechend dem „as treated“-Prinzip). Eine Ausnahme stellen Patienten dar, die aus dem CnP-Arm nach Progression zu einer Atezolizumab-Monotherapie gewechselt haben. Diese

wurden in der SAF-WT-Population weiterhin dem CnP-Arm zugeordnet, aber für die Analysen der Verträglichkeit zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert. Die unerwünschten Ereignisse dieser Patienten werden zusätzlich in einer deskriptiven Analyse dargestellt. Die Hauptanalyse basiert auf der kompletten Studiendauer, die Induktionsphase wird ergänzend dargestellt. Basierend auf der WT-Population entspricht die SAF-WT-Population dem zugelassenen Anwendungsgebiet und inkludiert alle PD-L1-Expressionsgrade. Diese Festlegung basiert auf der Beobachtung, dass Inzidenz und Ausprägungsgrad unerwünschter Ereignisse im Hinblick auf Populationen bzw. Subgruppen mit unterschiedlichen PD-L1-Expressionsgraden als vergleichbar angesehen werden können. Diese Vergleichbarkeit der Verträglichkeit von Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression mit der Gesamtpopulation wurde bereits in Analysen eines Zweitlinien-NSCLC-Patientenkollektivs im Rahmen der Studie OAK festgestellt (14). Ebenfalls bestätigen vergleichende Untersuchungen im Rahmen der Studie IMvigor211 und SAUL (15, 16) bei Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils von Atezolizumab bei PD-L1-positiven Patientenkollektiven im Vergleich zur Gesamtpopulation. In diesem Kontext wurde insbesondere bestätigt, dass die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse vom Grad 3 und 4 für die PD-L1-positive Population derjenigen der Gesamtpopulation entsprach. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Verträglichkeit von Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression mit der Gesamtpopulation wurde im Rahmen dieses Dossiers auf eine separate Darstellung der Ergebnisse für die NEM-Subpopulation verzichtet.

Patientencharakteristika

Für die Studie IMpower130 wird die untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür werden – soweit in der Studie angegeben – neben demografischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika der Studienpopulationen betrachtet:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Raucherstatus
- Behandlungsdauer

2) Krankheitscharakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Histologie

- Lebermetastasen zu Baseline
- PD-L1-IHC-Expression gemäß Interactive Web/Voice Response System (IxRS)
- Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)-Gen-Mutationsstatus
- Anzahl vorhergesehener Zyklen der Induktionsphase

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität: Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunktes in den Leitlinien der Zulassungsbehörden für onkologische Studien (EMA und Food and Drug Administration [FDA]) (17, 18). Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war einer der co-primären Endpunkte in der Zulassungsstudie für das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet. Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten NSCLC ohne Perspektive auf Heilung. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieses Endpunktes führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird (17–19). Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer (HR, Hazard Ratio) als auch das mediane Überleben in Monaten dargestellt.

Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Eine Krankheitsprogression wird nach den gültigen RECIST-Kriterien bestimmt (20). Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht gegeben, da eine Heilung nicht mehr erwartbar ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (21). Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert des progressionsfreien Überlebens wird daher sowohl im Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (17). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) betrachtet progressionsfreies Überleben ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (22). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass

progressionsfreies Überleben zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (23). Damit wird die Patientenrelevanz von progressionsfreiem Überleben auch aus Patientenperspektive bestätigt.

Morbidität: Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird durch die objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens beschrieben.

Die objektive Ansprechrates ist definiert als vollständiges oder partielles Tumoransprechen und die Beurteilung erfolgte mittels gültiger RECIST-Kriterien. Da der Erhebung des Tumoransprechens die Messung der Veränderung der Tumorlast zugrunde liegt, wird über diesen Endpunkt die direkte Wirksamkeit der zu bewertenden Intervention ermittelt (18). Die Erhebung der objektiven Ansprechrates zur Beurteilung des Tumoransprechens ist in der Onkologie ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen (20, 24). Auch die FDA akzeptiert die objektive Ansprechrates als validen Wirksamkeitsendpunkt und zieht diesen zur Erteilung der Zulassung heran (18, 25).

Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrates abgebildet werden, zumindest indirekt einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben (26–28). Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen (auch beim Lungenkarzinom) oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dieser kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumorwachstums von den Patienten als positiv empfunden (29).

Für Roche stellen das Tumoransprechen sowie das progressionsfreie Überleben zwei eigenständige, patientenrelevante Endpunkte für (krankheitsbedingte) Morbidität dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus (30–33).

Die DGHO sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode der Messung des Krankheitsverlaufs (22, 34, 35). Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien stellt für die DGHO einen relevanten Grund für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung dar (36).

Morbidität: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-LC13 und subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten (37, 38). Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst neben der

symptomatischen Morbidität, die bei Krebspatienten auftritt, auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. 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 (zwei Items)
- 2) Fünf Funktionsskalen: körperliche Funktion (fünf Items), kognitive Funktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), soziale Funktion (zwei Items), Rollenfunktion (zwei Items)
- 3) Drei Symptomskalen: Fatigue (Erschöpfung) (drei Items), Schmerz (zwei Items), Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) (zwei Items)
- 4) Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe (Durchfall) 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 (ausgenommen das Item finanzielle Schwierigkeiten, hierbei handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom).

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 von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome (39). Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die minimale Differenz (MID, Minimal important difference), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (40).

Der EORTC QLQ-LC13 ist ebenfalls ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung von Symptomen speziell bei Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen (41). Er besteht sowohl aus einer Multi-Item-Skala für Dyspnoe und Schmerz (jeweils in der Brust, in Arm oder Schulter, oder an anderen Stellen) als auch den Einzel-Items zum Erheben der Intensität von Husten bzw. Bluthusten, peripherer Neuropathie, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Alopezie. Er umfasst damit die typischen mit Lungenkrebs assoziierten Symptome und möglicherweise auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen. Die Erhebung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Indikation NSCLC ist etablierte Praxis (42, 43).

Mit Ausnahme des Items zur Angabe der Schmerzmedikation, bei welchem eine dichotome Antwortmöglichkeit vorgegeben wird („ja“ oder „nein“), liegt allen Items eine kategoriale 4-Punkt-Skala zugrunde (1 „nicht auftretend“ bis 4 „sehr stark auftretend“). Zur vereinfachten Darstellung werden wie beim EORTC QLQ-C30 alle Item-Scores linear auf eine Skala von 0

bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einer höheren Intensität der Symptome entsprechen. Da der EORTC QLQ-LC13 auf dem EORTC QLQ-C30 basiert, erfolgt die Auswertung analog zu diesem. Wie für den EORTC QLQ-C30 wird eine Differenz von 10 Punkten (auf der 0 bis 100 Skala) als klinisch relevant angesehen (40, 44, 45).

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem metastasierten NSCLC der Fall. Metastasen des NSCLC treten vor allem in der Leber, in Gehirn und Rückenmark, den Nebennieren und in den Knochen auf (46). Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Dieses umfasst unter anderem Knochenschädigungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfälle, Lähmungen und Wesensveränderungen (47, 48). Symptome wie Schmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit können auch ein Resultat der Metastasen sein. Fatigue und Schlaflosigkeit können auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung oder die psychische Reaktion darauf widerspiegeln (49). Die gastrointestinale Symptomatik, die sich durch Nausea, Vomiting, Diarrhoe oder Verstopfung zeigen kann, kann sowohl Ausdruck einer therapiebedingten Symptomatik im Rahmen der onkologischen Therapie als auch einer Begleitmedikation wie z. B. einer Schmerzmedikation sein. Mit den drei Symptomskalen Fatigue, Schmerz sowie Nausea und Vomiting sowie den fünf Einzel-Items Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 stehen damit validierte Skalen für die Messung der Symptomatik von Krebspatienten zur Verfügung. Sie werden daher in diesem Dossier der Morbidität zugeordnet. Dies wurde vom IQWiG in der Vergangenheit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zweier onkologischer Medikamente bei Lungenkrebs entsprechend gehandhabt (50, 51).

Die Morbidität wurde zudem mittels der EQ-5D VAS, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben, erhoben (52).

Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung und dem Gesamtüberleben ermöglicht (53–55) und daher in onkologischen Studien zum Einsatz kommt (56). Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die Veränderung des Gesundheitszustands ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt (4). Das zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. Veränderungen des subjektiven Gesundheitszustands um mindestens 7 Punkte sind als klinisch relevant zu bewerten, im Weiteren wird konservativ ein Unterscheid um 10 Punkte betrachtet (57). Damit ist die Erfassung des subjektiven Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D VAS patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an (19). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert (34) und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden (58, 59).

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde bereits zuvor im Text vorgestellt. Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (zwei Items) sowie die fünf Funktionsskalen für körperliche Funktion (fünf Items), kognitive Funktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), soziale Funktion (zwei Items) und Rollenfunktion (zwei Items) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde häufig in onkologischen Studien angewandt (60) und ist hierfür validiert (61). Er wurde auch in mehreren Studien in der Indikation NSCLC (61, 62) sowie in anderen onkologischen Indikationen (63–65) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität genutzt. Das Scoring des EORTC QLQ-C30 erfolgt hierbei wie bei der Erfassung der Symptomatik nach dem gültigen Scoring-Manual (39). Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (40). Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre entsprechende Bewertung sind bereits im Abschnitt Morbidität dargestellt.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse sind jegliche nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 21.0 (66)) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach CTCAE-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0 (67), dargestellt. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst werden. Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Bei schweren (UE Grad ≥ 3 ; insbesondere auch UE Grad 5) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Auch ein Behandlungsabbruch wegen UE, der mit einem Behandlungsstopp der gesamten Studienmedikation und/oder einer Umstellung des Therapieregimes einhergeht, stellt ein patientenrelevantes sowie medizinisch bedeutsames Ereignis dar. Dennoch ist eine detaillierte qualitative Analyse o.g. UE (UE Grad ≥ 3 , SUE, Behandlungsabbruch aufgrund UE) zur Bewertung des Ausmaßes auf Patientenrelevanz unabdingbar. Abweichungen eines Laborparameters beispielsweise, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen nicht unbedingt ein

patientenrelevantes Ereignis dar, auch wenn sie per Definition als schweres UE eingestuft werden.

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 – 4 inklusive der separaten Darstellung der CTCAE-Grade 3, 4
 - *Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3*
 - *Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4*
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Weitere unerwünschte Ereignisse setzen sich aus folgenden Analysen zusammen:

- Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen
- Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI; Adverse event of special interest)

Statistische Analysen auf Studienebene der IMpower130

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in das Modell als Variable einbezogen. Gemäß den Vorgaben aus dem SAP der Studie IMpower130 wurden Stratifizierungsfaktoren mit weniger als 15 Ereignissen in einem Stratum (oder einer Kombination von Strata) von den stratifizierten Analysen ausgeschlossen. Aus diesem Grund wurden in das Modell die Variablen Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1⁴) einbezogen. Auf das Vorhandensein von Lebermetastasen zu Baseline per IxRS als Stratifizierungsvariable in der Analyse wurde aufgrund der geringen Prävalenz verzichtet (12). Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf eine Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall-

⁴ Ursprünglich war für die Analyse eine 3-fach Stratifizierung nach „TC 0/1/2 und IC 0/1“ versus „TC3 und alle IC“ versus „TC0/1/2 und IC2/3“ wie bei der Randomisierung geplant (68). Aufgrund geringer Patientenzahlen wurden die zuletzt genannten Strata zu „TC3 oder IC2/3“ zusammengefasst. Die Kombination der Strata war im SAP präspezifiziert (69) und wurde dementsprechend in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte als 2-fach Stratifizierung berücksichtigt.

und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf eine Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Geschlecht und PD-L1-Expression berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurde das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Die Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden. Im Studienbericht wurde die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten bestätigten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala verwendet, während für die Analysen im vorliegenden Dossier die unbestätigte Verschlechterung betrachtet wird.

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 (6). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben. Um den Transfer zu den vom IQWiG-definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, werden im Fall von $RR > 1$ und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich noch reversierte relative Risiken (rRR) dargestellt.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Geschlecht und PD-L1-Expression in das Modell einbezogen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (MID) dargestellt. Alle Analysen basieren auf dem Zeitraum von Studienbeginn bis zu sechs Monate im Follow-up.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Patienten aus dem Kontrollarm mit Behandlungswechsel auf eine Atezolizumab-Monotherapie wurden zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert. Die unerwünschten Ereignisse dieser Patienten wurden zusätzlich in einer deskriptiven Analyse dargestellt. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad können sich von jenen des CSR unterscheiden. Anders als für die Inzidenzen wird für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in der jeweiligen Schwereklasse verwendet.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens PROC PHREG durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden auch in SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens PROC GENMOD durchgeführt, die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse in der Studie IMpower130 wurden Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Operationalisierung wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Für die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Progressionsfreies Überleben

In der Studie IMpower130 wurde das progressionsfreie Überleben sowohl durch ein IRF mittels RECIST v1.1 als auch durch Prüfarztbewertung erfasst. Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der Bewertung mittels IRF. Ergebnisse nach Prüfarztbewertung werden als Sensitivitätsanalysen im Text dargestellt.

Korrektur für Treatment Switching

Gemäß Protokoll Versionen 1 bis 4 durften Patienten aus dem Kontrollarm (CnP) nach Progression in den Behandlungsarm (Atezolizumab-Monotherapie) wechseln. Eine Korrektur für Treatment Switching (Behandlungswechsel) für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde mit der Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM)-Methode (70) durchgeführt (entspricht der „Hypothetical“ Strategie in der Terminologie der Estimands), um den wahren Behandlungseffekt für die Erstlinientherapie zu ermitteln. Für das progressionsfreie Überleben (und die Dauer des Ansprechens sowie die objektive Ansprechrates) ist eine solche Korrektur nicht möglich, da der Wechselzeitpunkt die Progression war. Für Endpunkte der Verträglichkeit wurde eine time-to-event Analyse nach dem „as treated“ Prinzip durchgeführt mit Zensurierung bei Behandlungswechsel. Zusätzlich wurden alle unerwünschten Ereignisse, die nach dem Behandlungswechsel stattgefunden haben, in einer separaten Analyse dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte wurde keine Korrektur für Treatment Switching durchgeführt; diese wurden nach dem ITT-Prinzip ausgewertet.

Das Modell der RPSFTM-Methode basiert auf der Annahme, dass der Behandlungseffekt von Atezolizumab + CnP konstant und unabhängig davon ist, ob die Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder Atezolizumab (Monotherapie) nach Progression (als Therapiewechsel) begonnen hat. Es wird also angenommen, dass der Behandlungseffekt von Atezolizumab + CnP nach Randomisierung gleich dem Behandlungseffekt von Atezolizumab (Monotherapie) nach Progression ist. Bezüglich dieser Annahme wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die in Abhängigkeit davon variieren wie viel Prozent des Behandlungseffekts nach Therapiewechsel erhalten bleibt. Die folgenden Analysen

orientieren sich am IQWiG-Report (GA14-04) „Treatment Switching in onkologischen Studien“ (71).

Für die Analyse wurde der Effekt von Atezolizumab + CnP (Behandlungsarm) gegen CnP (Kontrollarm) geschätzt. Hierfür wurden das HR des Cox-Modells und die dazugehörigen Konfidenzintervalle betrachtet. Da die Berechnung von Bootstrap Konfidenzintervallen sehr rechen- und zeitintensiv ist und sich die Ergebnisse in diesem Fall nicht stark von den Konfidenzintervallen, die auf dem Ergebnis des Log-Rank Tests der Analyse nach dem ITT Prinzip basieren (72, 73), unterscheiden, wurden diese nur für die acht wichtigsten Analysen (RPSFTM mit/ohne Re-Zensierung für beide Analysezeitpunkte und beide Populationen) durchgeführt. Bei dieser Konstruktion der Konfidenzintervalle gibt es in Bezug auf statistische Signifikanz keine Abweichung vom Ergebnis des Log-Rank Tests der Analyse nach dem ITT-Prinzip („p-value preserving“). Bootstrap Konfidenzintervalle wurden mit jeweils 10.000 Replikationen berechnet. Alle Analysen wurden in Anlehnung an die primäre Analyse (nach dem ITT-Prinzip ohne Korrektur für Treatment Switching) mit den Stratifizierungsfaktoren Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression durchgeführt.

Beim RPSFTM wurde ein Patient als Treatment Switching Patient definiert, wenn er in den Kontrollarm randomisiert und Atezolizumab (Monotherapie) als nachfolgende Therapie dokumentiert wurde. Als Treatment Switching Datum wurde das Anfangsdatum der Atezolizumab-Therapie (Monotherapie) verwendet. Das Randomisierungsdatum diente dem ITT-Prinzip folgend (74) als Therapiestart für die Behandlungsgruppe. Für die Analyse war das Enddatum in jedem Fall das Todes- bzw. Zensierungsdatum. Damit wurde die Annahme getroffen, dass der Therapieeffekt bis zum Tod oder der Zensierung anhält. Dies basiert auf dem jetzigen Kenntnisstand über die Wirkung von Immuntherapien (Langzeiteffekte gezeigt durch Plateaueffekte im Gesamtüberleben) (75).

Um die möglichen Auswirkungen von Treatment Switching auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, werden die Überlebenszeiten mit dem RPSFTM angepasst. RPSFTM kann mit oder ohne Re-Zensierung verwendet werden, wie in White et al. 2006 (76) beschrieben wird. Folgende Variablen werden für das RPSFTM verwendet:

$$T_i = T_i^{\text{off}} + T_i^{\text{on}};$$

$$U_i = T_i^{\text{off}} + e^{\psi} \times T_i^{\text{on}};$$

T_i Insgesamt beobachtete Überlebenszeit

T_i^{off} Zeit im Kontrollarm

T_i^{on} Zeit im Behandlungsarm

U_i Die kontrafaktische Überlebenszeit für Patient i

e^Ψ Beschleunigungsfaktor

Der Zeitpunkt, der T_i^{off} und T_i^{on} teilt, ist die erste Einnahme von Atezolizumab (Monotherapie) für Patienten des Kontrollarms. Diese Definition nimmt an, dass der Behandlungseffekt von Atezolizumab weiterbesteht, selbst wenn die Medikation gestoppt wurde. Diese Annahme ist Standard für alle Gesamtüberlebensanalysen im Cox-Modell.

Das RPSFTM schätzt ψ mithilfe einer Gitterschätzung. Das Gitter von ψ muss groß und fein genug sein um eine ausreichend große Präzision des Konfidenzintervalls und der Punktschätzung des HR zu gewährleisten. Für jeden Wert des Gitters wird die RPSFTM-adjustierte Überlebenszeit (als hätte kein Patient das Studienpräparat erhalten) für jeden Patienten berechnet, unabhängig davon in welchem Arm der Patient behandelt wurde. Die RPSFTM-adjustierte Ereigniszeit für Patient i ist gegeben als

$$X_i = \min(U_i, C_i^*, C_e),$$

wobei C_e das efficacy Cut-off-Datum bezeichnet und C_i^* mit

$$C_i^* = (C_i - \text{Randomisierungsdatum des Patienten}) * e^\Psi$$

C_i Zensierungszeitpunkt

beschrieben wird. Es ist möglich, dass $U_i > C_i^*$ gilt während die Ungleichung $T_i < C_i$ erfüllt ist. In diesem Fall wird die Überlebenszeit künstlich zensiert (Re-Zensierung). Neben den Überlebenszeiten wird bei der Re-Zensierung auch das Cut-off-Datum mit dem Beschleunigungsfaktor adjustiert. Hierdurch können RPSFTM-adjustierte Eventzeiten zu Zensierungszeiten werden, falls die RPSFTM-adjustierte Überlebenszeit nach dem adjustierten Cut-off-Datum liegt. Für jeden dieser Datensätze wird ein Log-Rank Test für den Vergleich der Behandlungsarme durchgeführt. Der Beschleunigungsfaktor (e^Ψ), der den größten p-Wert bzw. den kleinsten Unterschied zwischen den RPSFTM-adjustierten Behandlungsarmen erzielt, liefert die beste Schätzung. Mit diesem Faktor werden anschließend nur die Ereigniszeiten der Patienten adjustiert, die ihren Behandlungsarm gewechselt haben. Basierend auf diesen Daten kann die Wirksamkeit der Behandlung mit derjenigen der Kontrolle verglichen werden.

Zusatzanalyse Protokoll Versionen ab Version 5 und weitere ($\geq v5$)

In der Studie IMpower130 war es ab Protokollversion 5 für Patienten nicht mehr erlaubt aus dem Kontrollarm (CnP) nach Progression in den Behandlungsarm (Atezolizumab-Monotherapie) zu wechseln. Um zu untersuchen, wie der tatsächliche Unterschied im Gesamtüberleben (HR) zwischen dem Interventionsarm (Atezolizumab + CnP) und dem Kontrollarm (CnP) ausgesehen hätte, falls kein Treatment Switching erlaubt gewesen wäre, wurde eine zusätzliche RPSFTM-unadjustierte Analyse nach dem ITT-Prinzip zur Gesamtüberlebenszeit jeweils für Patienten der WT-Population und der NEM-Subpopulation, welche gemäß Protokoll Version $\geq v5$ behandelt wurden,

durchgeführt. Dabei werden die Behandlungsarme anhand des Cox-Modells verglichen. Die Stratifizierungsfaktoren sind Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression für die WT-Population bzw. Geschlecht für die NEM-Subpopulation.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Tabelle 4-71).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden, dargestellt, bezogen auf

patientenrelevante Endpunkte der Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, und Verträglichkeit (siehe Tabelle 4-15). Die Hauptanalysen beziehen sich auf die WT-Population bzw. SAF-WT-Population für die Verträglichkeitsendpunkte, die komplette Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte (siehe Tabelle 4-13). Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit wurden für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 – 4, Grade 3, 4 und 5, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse durchgeführt.

Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- I. Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
- II. Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
- III. Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potentielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt, sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Krankheitsschwere (ECOG-PS) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Folgende Subgruppen waren in der Studie IMpower130 präspezifiziert (a priori definierte Subgruppen):

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich; Stratifizierungsfaktor)
- Geografische Region (Europa und Mittlerer Osten, Asien-Pazifik, Nordamerika)
- Krankheitsschwere (ECOG-PS = 0, ECOG-PS = 1)
- Lebermetastasen (ja, nein; Stratifizierungsfaktor nur für Randomisierung)
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß, asiatisch, andere)

- PD-L1-Expression (TC/IC; Stratifizierungsfaktor)
- Raucherstatus (nie, gegenwärtig, früher)
- KRAS-Mutationsstatus (positiv, negativ)
- Anzahl der Zyklen in der Induktionsphase (4, 6)

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

SGB V Subgruppen

Alter

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 65 Jahren. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (77, 78). Dies insbesondere, da das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC in Deutschland im Jahr 2013 69 Jahre für männliche und 68 Jahre für weibliche NSCLC-Patienten betrug (79). Auch nimmt der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation zu und ältere Patienten haben aufgrund ihrer Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikationen und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen ein höheres Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die in jüngeren Patientengruppen nicht oder in anderer Häufigkeit beobachtet werden. Für den Faktor Alter wird die Subgruppe mit zwei Kategorien < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre ausgewertet. Diese Unterscheidung stellt auch einen nach SGB V relevanten Subgruppenfaktor im Hinblick auf den Aspekt Verträglichkeit dar.

Geschlecht

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht männlich oder weiblich und stellt einen präspezifizierten Stratifizierungsfaktor dar. Für Patienten mit NSCLC kann aus demografischen Daten seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungshäufigkeiten bei Männern bei gleichzeitig zunehmender Erkrankungsrate für Frauen abgeleitet werden. Die Ursache für die Änderungen wurde auf eine unterschiedliche Entwicklung des Rauchverhaltens zwischen den Geschlechtern zurückgeführt (79). Neben diesem geschlechtsspezifischen Unterschied liegt auch die 5-Jahresüberlebensrate für männliche Patienten bei 16 %, während nach fünf Jahren noch 21 % der Frauen mit NSCLC leben (79). Daher soll gemäß präspezifiziertem Stratifizierungsfaktor untersucht werden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Auch nach SGB V ist die geschlechtsspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Verträglichkeit.

Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)

Die Studie IMpower130 wurde weltweit in den Regionen Europa (und Mittlerer Osten), Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt. Die Kategorie „Europa und Mittlerer Osten“ umfasste die Länder Deutschland, Frankreich, Belgien, Spanien und Italien; „Nordamerika“

die Länder Kanada und Vereinigte Staaten; „Asien-Pazifik“ lediglich Israel. Da erstere Region dem deutschen Versorgungskontext am meisten ähnelt, wurde auf Subgruppenanalysen bezüglich Zentren und Länder verzichtet. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

Krankheitsschwere

Der Faktor Krankheitsschwere wird anhand des ECOG-PS erfasst und beschreibt die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Beim Lungenkarzinom gilt der ECOG-PS darüber hinaus als prognostischer Faktor (80, 81). Die Therapiealgorithmen deutscher wie auch internationaler Leitlinien beziehen den ECOG-PS des Patienten in die jeweiligen Therapieempfehlungen mit ein (82–85). Die Studie IMpower130 schloss Patienten mit ECOG-PS 0 oder ECOG-PS 1 ein. ECOG-PS 0-Patienten zeigen keine oder nur geringe Krankheitszeichen und sind ohne Einschränkungen körperlich normal aktiv. Patienten mit ECOG-PS 1 zeigen leichte Einschränkungen ihrer körperlichen Aktivitäten durch Krankheitszeichen, können aber leichtere Arbeiten bewältigen und zum Beispiel auch ambulant therapiert werden (86). Die ECOG-PS-Stadien 0 und 1 repräsentieren einen guten Allgemeinzustand und waren – wie für Studien mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren (87) – beim NSCLC in der palliativen Erstlinie auch als Selektionskriterium für die Patientenpopulation der Studie IMpower130 vorgegeben. Gemäß SGB V ist die Differenzierung nach Krankheitsschwere ein Subgruppenmerkmal für die Verträglichkeitsbetrachtungen.

Weitere Subgruppen

Lebermetastasen

Das Vorhandensein von Lebermetastasen (per IxRS) war im Protokoll als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung und als Stratifikationsvariable für die Analyse geplant. Aufgrund der geringen Prävalenz der Lebermetastasen (per IxRS; vorhanden, nicht vorhanden) wurde darauf verzichtet, Lebermetastasen weiter als Stratifizierungsvariable in der Analyse zu verwenden (12). NSCLC-Patienten mit Lebermetastasen haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Lebermetastasen (88). Analysen von Melanom-Patienten zeigen, dass Lebermetastasierungen mit einer reduzierten Cluster of Differentiation (CD)8+T-Zell-Infiltration einhergehen. Dies legt eine nicht-entzündliche Tumorumgebung (TME, Tumor Microenvironment) nahe (89). Da das Merkmal Lebermetastasen ein prognostischer Faktor des NSCLC ist, wurde das Merkmal als relevante Subgruppe aufgenommen.

Ethnische Zugehörigkeit

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist die ethnische Zugehörigkeit bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Gruppen aufgrund von Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (90, 91). Auch unterscheiden sich ethnische Gruppen im Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch aus Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten. Die in der Studie IMpower130 vorgenommene Unterscheidung bildet die Gruppen weiß, asiatisch und andere, insbesondere im Hinblick auf die bekannten Unterschiede zwischen der weißen und der asiatischen Ethnie.

PD-L1-Expression (TC/IC; Stratifizierungsfaktor)

Die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen modifiziert die körpereigene gegen den Krebs gerichtete Immunabwehr und führt dazu, dass sich der Tumor der körpereigenen Immunabwehr entziehen kann (92). PD-L1-Expression ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (93). Durch Inhibierung des PD-1-/PD-L1-Signalweges konnten anhaltende Wirkungen bei Patienten mit Malignomen gesehen werden. Der monoklonale Antikörper Atezolizumab ist gegen den Liganden PD-L1 gerichtet, welcher auf Tumorzellen, sowie auf tumorinfiltrierende Immunzellen exprimiert wird. Dabei wird die Interaktion des Liganden PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1 unterbunden, beide Liganden-Rezeptorinteraktionen beeinträchtigen die T-Zellfunktion. Für das NSCLC sind sowohl IC als auch TC in Bezug auf die PD-L1-Expression relevant (94). Es gibt eine Assoziation zwischen der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und/oder den tumorinfiltrierenden Immunzellen und dem Ansprechen auf PD-1-/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren (94–96). Daher wurden in der Studie IMpower130 Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression präspezifiziert. Die Einteilung wurde aufgrund von immunhistochemischen Immunzellfärbungen, bzw. der Bewertung vitaler Tumorzellen mit PD-L1-Färbung vorgenommen. Die Auswertungen der Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression erlauben den Rückschluss auf eventuelle Unterschiede in der Wirksamkeit. Bisherige Studienergebnisse in der Zweit- und Folgelinientherapie des NSCLC mit Atezolizumab zeigten eine Wirksamkeit bei allen verschiedenen PD-L1-Expressionsintensitäten, einschließlich der Patienten mit nur schwacher oder nicht nachweisbarer PD-L1-Expression (GO28753 (94)), (GO28915 (97)). Die PD-L1-IHC-Expression (TC0/1/2 und IC0/1 im Vergleich zu TC3 oder IC2/3) wurde im Protokoll präspezifiziert und ist ein Stratifizierungsfaktor.

Nachfolgend werden die Subgruppen nach PD-L1-Expressionsstatus in den TC/IC-Kombinationen dargestellt.

Der PD-L1-Expressionsstatus wird anhand von TC/IC-Kombinationen in vier Kategorien bewertet:

- PD-L1-Expression (Stratifizierungsfaktor): TC0/1/2 und IC0/1 im Vergleich zu TC3 oder IC2/3

- PD-L1-Expression Kombination 1: TC0/1/2 und IC0/1/2 im Vergleich zu TC3 oder IC3
- PD-L1-Expression Kombination 2: TC0/1 und IC0/1 im Vergleich zu TC2/3 oder IC2/3
- PD-L1-Expression Kombination 3: TC0 und IC0 im Vergleich zu TC1/2/3 oder IC1/2/3

Hierbei wurden der IC PD-L1-Expressionstatus und der TC PD-L1-Expressionsstatus gemäß Tabelle 4-4 definiert.

Die Analyse erfolgte somit in Kategorien mit unterschiedlich starker PD-L1-Expression auf Tumorzellen bzw. auf tumorinfiltrierenden Immunzellen jeweils im Vergleich zu keiner oder höchstens geringer Expression. Damit soll untersucht werden, ob auch bei Patienten mit geringer PD-L1-Expression mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab ein positiver Wirkeffekt generiert werden kann.

Ursprünglich war eine 3-fach Stratifizierung nach „TC0/1/2 und IC0/1“ versus „TC3 und IC“ versus „TC0/1/2 und IC2/3“ geplant (69). Aufgrund geringer Patientenzahlen wurden die zuletzt genannten Strata zu „TC3 oder IC2/3“ zusammengefasst. Die Kombination der Strata war im SAP präspezifiziert (69) und wurde dementsprechend in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte als 2-fach Stratifizierung berücksichtigt.

Raucherstatus

Rauchen ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkrebs. Der Raucherstatus gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren für das NSCLC. Er wird im Rahmen der Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom erhoben (82, 83). Eine europäische Studie aus dem Jahr 2001 zeigte für aktiv Zigaretten rauchende Männer ein 24-fach höheres Risiko an Lungenkrebs zu erkranken als für Männer, die ihr Leben lang Nichtraucher waren. Frühere Raucher (Ex-Smoker) hatten der Untersuchung zufolge ein 7,5-fach höheres Risiko (98). Gemäß der oben dargestellten Risiko-Struktur wurden die Patienten in der Studie IMpower130 vordefiniert unterteilt in Nie-Raucher, aktive Raucher und frühere Raucher.

KRAS-Mutationsstatus

Das Onkogen KRAS ist in die Pathogenese des NSCLC involviert (99). Mutationen des KRAS-Gens können den MAPK- (Mitogen aktivierte Proteinkinase), den STAT- (Signalüberträger und Aktivator der Transkription) und den PI3K- (Phosphoinositid 3-Kinase) Signalweg beeinflussen, die gemeinsam die Zellproliferation und Apoptose steuern (100). KRAS-Mutationen kommen bei 20–25 % der Patienten mit NSCLC vor und sind häufig mit Rauchen assoziiert (101). Ältere Daten haben KRAS-Mutationen in Verbindung mit einer verschlechterten Prognose für betroffene NSCLC-Patienten gebracht (102). Aktuellere Daten sehen jedoch – zumindest beim frühen NSCLC – einen eher geringen prognostischen oder auch prädiktiven Effekt im Hinblick auf das Gesamtüberleben (103). Somit ist der Stellenwert

von KRAS-Mutationen bei Patienten mit NSCLC noch nicht eindeutig geklärt. Um einen möglichen prädiktiven bzw. prognostischen Effekt identifizieren zu können, wurde bei allen Patienten, bei denen eine molekulare Untersuchung auf KRAS-Mutation in der Studie IMpower130 vorlag, eine Unterscheidung nach KRAS-Status positiv oder negativ vorgenommen und ausgewertet.

Anzahl der Zyklen in der Induktionsphase (4, 6)

Das Protokoll der Studie IMpower130 sah vor Therapiebeginn vor, die geplante Anzahl von Zyklen bei der Anwendung der Induktionschemotherapie auf 4 oder 6 Zyklen durch den Prüfarzt festlegen zu lassen. Für die Induktionschemotherapie bei der Erstlinienbehandlung des NSCLC im Stadium IV beschreiben die relevanten Guidelines prinzipiell die Gabe von 4-6 Zyklen (82–85). Für die Anwendung über 6 Zyklen verschiedener Induktionschemotherapien konnten bisher keine Verbesserungen des Gesamtüberlebens für das NSCLC belegt werden, weder in Einzelstudien noch in Metaanalysen. Demgegenüber konnte ein längeres PFS durch 6 Zyklen Induktionschemotherapie belegt werden (104, 105). Da die Anzahl der Zyklen der Induktionschemotherapie somit einen Einfluss auf die Wirksamkeitsparameter haben kann, wurde das Merkmal „Anzahl der Zyklen in der Induktionsphase (4, 6)“ als relevante Subgruppenunterscheidung aufgenommen.

Nicht berücksichtigte Subgruppen

Teff Gensignatur

Die Teff Gensignatur wird definiert auf Basis der Expression der Messenger Ribonukleinsäure (mRNA, messenger ribonucleic acid) im Tumorgewebe der drei Gene PD-L1, CXCL9-Ligand 9 (CXCL9) und Interferon γ (IFN γ) (106). Sie stellt ein Surrogat für die PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen dar, während CXCL9 und IFN γ die vorbestehende Immunität in der Tumorumgebung reflektieren. In Post-hoc-Analysen der randomisierten Phase II-Studie POPLAR (94) und der Phase III-Studie OAK (106) mit NSCLC-Patienten in der zweiten oder einer späteren Therapielinie konnte durch die Teff Gensignatur im Vergleich zur PD-L1-Bestimmung eine größere Patientenpopulation definiert werden, die einen Vorteil bei progressionsfreiem Überleben auf die Therapie mit Atezolizumab zeigte. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die Teff Gensignatur auch in die Analyse einer Atezolizumab-Studie in einem zur IMpower130 vergleichbaren Indikationsgebiet (IMpower150) aufgenommen.

Der Expressionswert der Teff Gensignatur basiert auf dem einfachen Durchschnittswert des Δ Ct jedes einzelnen Zielgenes (CD274, CXCL9 und IFN γ), wobei Δ Ct die Messung der relativen Genexpression darstellt, indem man die Differenz des Expressionslevels eines jeweiligen Referenzgenes mit der Bestimmung des jeweiligen Zielgenes berechnet. Die Teff Cut-off-Werte wurden auf Basis der Studie IMpower150 sowie nach Analyse des progressionsfreien Überlebens der Studie OAK etabliert. So beinhaltet eine Teff-high

Population randomisierte Patienten mit einer Teff Gensignatur, die gleich oder oberhalb des Cut-off-Wertes von -1,91 liegt. Der gewählte primäre Cut-off für die Differenzierung von niedriger (Teff-low) bzw. hoher Teff-Expression (Teff-high) beschreibt eine Population innerhalb der Studie, die die obersten 40 % der Erstlinien NSCLC-Patientenpopulation umfasst. Zu weiteren Cut-off-Werten (-2,38; 50 % der Patienten und -2,93; 60 % der Patienten) wurden zusätzliche explorative Analysen durchgeführt.

Ebenso wie in der Studie OAK wurde auch in der Studie IMpower150 eine erhebliche Überlappung zwischen Teff Gensignatur und PD-L1-Expressionsstatus festgestellt (107). Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten unabhängig von der Teff Gensignatur einen Vorteil im Gesamtüberleben aufwiesen (106). Ebenso ließ sich in der Studie IMpower150 kein prädiktiver Wert der Teff Gensignatur für Gesamtüberleben ableiten. Vielmehr weisen die Ergebnisse des Gesamtüberlebens darauf hin, dass durch die Teff Gensignatur besonders profitierende Patienten-Subgruppen nicht abgebildet werden können (107). In einer ergänzenden Konkordanzanalyse im Rahmen des IMpower150 EMA-Zulassungsverfahrens konnte darüber hinaus dargestellt werden, dass PD-L1 im Vergleich zur Teff Gensignatur für das Gesamtüberleben geeigneter ist, das Therapieansprechen vorherzusagen (108).

Aufgrund der diskutierten Analyseergebnisse zum relevanten Endpunkt Gesamtüberleben wird Roche die Weiterentwicklung und Validierung der Teff Gensignatur Analysemethodik nicht weiter vorantreiben und hat in direkter Konsequenz auch die Auswertung und Ergebnisdarstellung der Studie IMpower130 angepasst (siehe aktueller SAP) (69).

Somit wurde diese Subgruppe im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet, sondern ausschließlich die PD-L1-Expression der vier oben genannten Kategorien untersucht.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

In diesem Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. In die Betrachtung fließen die von Roche als patientenrelevant erachteten Endpunkte ein.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz. Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

	Mortalität	Verträglichkeit	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	1	7	22 ^b	6	36
Anzahl der Subgruppen	13	4	13	13	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	13	28	286	78	405
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	12	24	264	73	373
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	0,6	1,2	13,2	3,65	18,65
^a Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information. ^b Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht berücksichtigt, da es auch nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen wird. KI: Konfidenzintervall					

Damit ergeben sich insgesamt 373 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit $[\alpha = 0,05$ (zweiseitig) und $k = \text{Anzahl der Vergleiche}]$ einem Niveau von mehr als 99,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für die Konsistenz eines Subgruppeneffektes über mehrere Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird.

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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.

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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.*

Da kein indirekter Vergleich durchgeführt wird, wird auf die Darstellung und die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GO29537 (IMpower130) NCT02367781 Phase III	ja	ja	laufend	2015–2019	Arm A: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel Arm B: Carboplatin + nab- Paclitaxel
GO29436 (IMpower150) NCT02366143 Phase III	ja	ja	laufend	2015–2019	Arm A: Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel Arm B: Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab Arm C: Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab
GO29431 (IMpower110) NCT02409342 Phase III	ja	ja	laufend	2015–2020	Arm A: Atezolizumab Arm B: (Carboplatin/ Cisplatin) + (Pemetrexed/ Gemcitabin)
GO29438 (IMpower132) NCT02657434 Phase III	ja	ja	laufend	2016-2019	Arm A: Atezolizumab + Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed Arm B: Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed
BO29554 (B-FAST) NCT03178552 Phase II/III	Ja	ja	laufend	2017–2020	Kohorte C, Arm A: Atezolizumab Kohorte C, Arm B: Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin Kohorte C, Arm C: Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MO29872 (IPSOS) NCT03191786 Phase III	ja	ja	laufend	2017–2021	Arm A: Atezolizumab Arm B: Vinorelbin oder Gemcitabin
BO39610 (Morpheus) NCT03337698 Phase Ib/II	nein	ja	laufend	2017–2022	Relevanter Arm: Atezolizumab vs. Docetaxel
GO40290 NCT03563716 Phase II	nein	ja	laufend	2018–2021	Arm A: MTIG7192A + Atezolizumab Arm B: Placebo + Atezolizumab
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 09. August 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GO29436 (IMpower150) NCT02366143 Phase III	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GO29431 (IMpower110) NCT02409342 Phase III	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen A7: Es liegen keine Ergebnis- bzw. Studienberichte vor
GO29438 (IMpower132) NCT02657434 Phase III	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen
BO29554 (B-FAST) NCT03178552 Phase II/III	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen A7: Es liegen keine Ergebnis- bzw. Studienberichte vor
MO29872 (IPSOS) NCT03191786 Phase III	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen A7: Es liegen keine Ergebnis- bzw. Studienberichte vor
BO39610 (Morpheus) NCT03337698 Phase Ib/II	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen A7: Es liegen keine Ergebnis- bzw. Studienberichte vor
GO40290 NCT03563716 Phase II	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika Einsatz von Atezolizumab in abweichender Kombinationstherapie sowie einer der genannten Komponenten in anderen als den zugelassenen Dosierungen und Formulierungen A7: Es liegen keine Ergebnis- bzw. Studienberichte vor

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Atezolizumab in der vorliegenden Indikation wurde am 03. Juli 2019 in allen in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen 501 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2) unterzogen, in dem sie gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden.

Teilfragestellung 1: Es wurde keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab + CnP identifiziert, die für einen direkten Vergleich der Teilpopulation 1 (TPS \geq 50 %) mit der zVT Pembrolizumab geeignet ist.

Teilfragestellung 2: Es wurde eine relevante Vollpublikation zur Zulassungsstudie IMpower130 identifiziert, in der Atezolizumab + CnP mit CnP verglichen wird. Mit dieser Studie ist eine Beantwortung von Teilfragestellung 2 (TPS < 50 %) mittels eines direkten Vergleichs möglich.

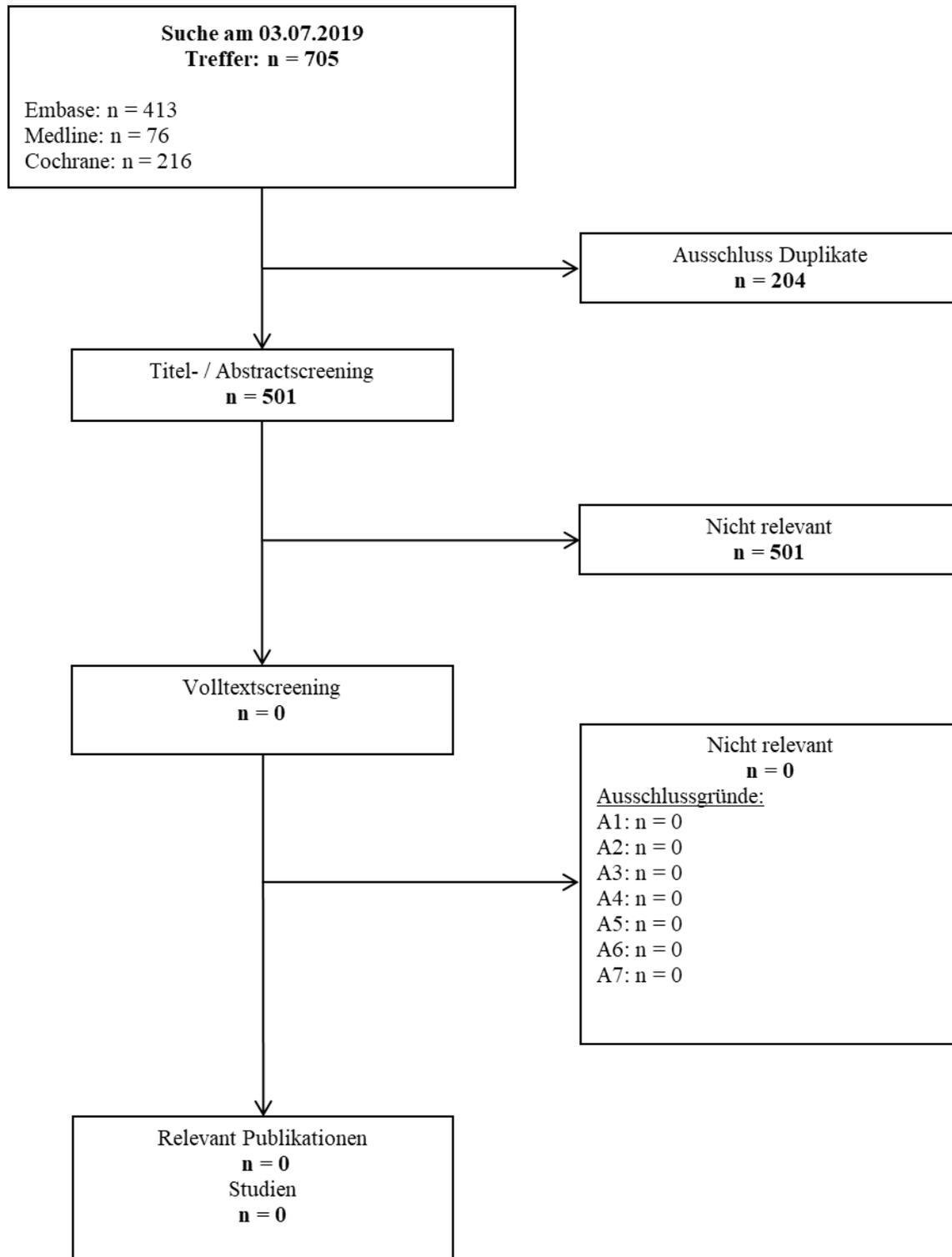


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Beantwortung von Teilfragestellung 1

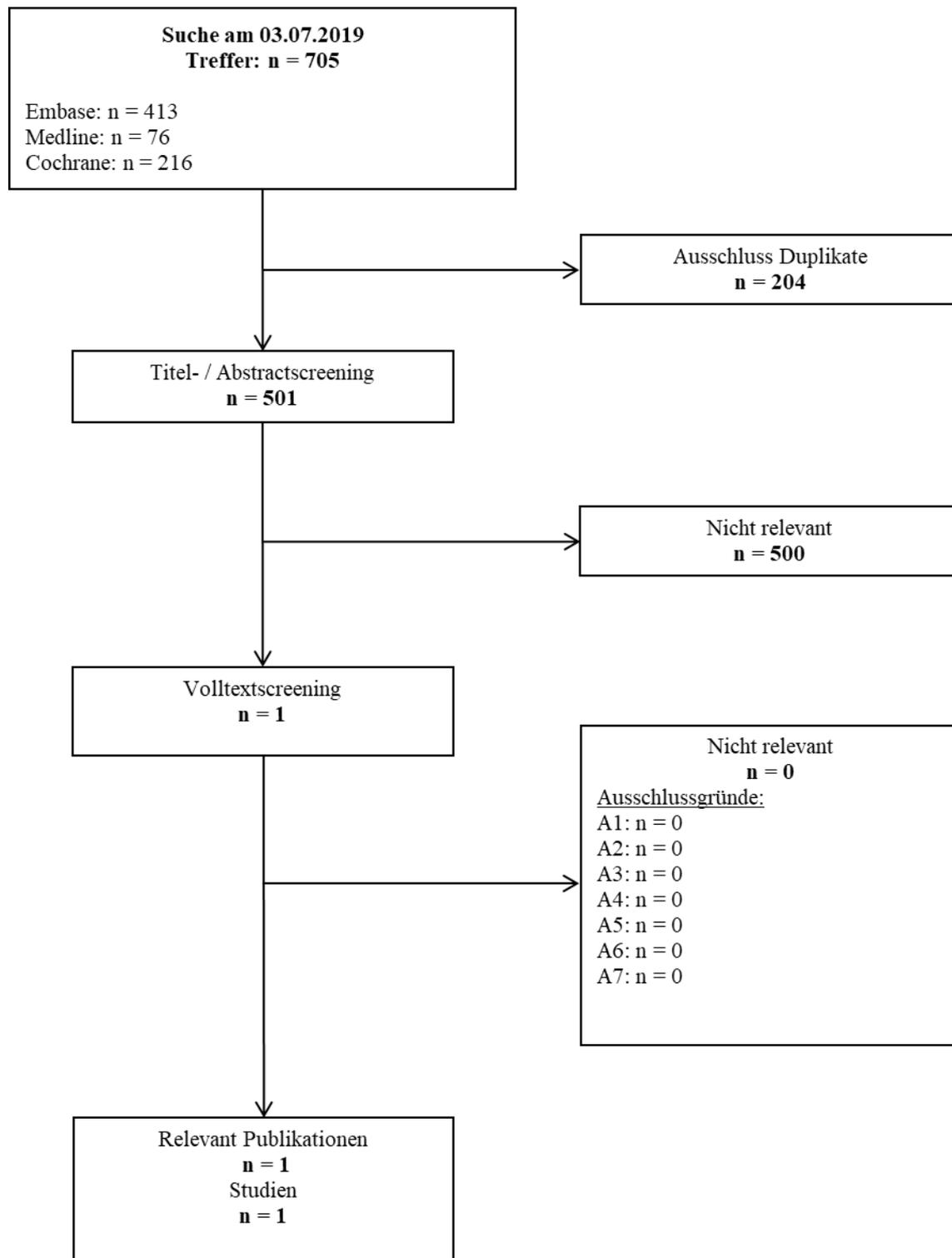


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Beantwortung von Teilfragestellung 2

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a, b})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
IMpower130 (NCT02367781)	ClinicalTrials.gov (109) EU-CTR (110) ICTRP (111) PharmNet.Bund (112)	ja	ja	laufend

^a Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

^b Registereinträge für als relevant identifizierte Studien werden, solange sie keine Ergebnisberichte enthalten, trotz Auflistung hier ausgeschlossen und sind dementsprechend auch in Anhang 4-D gelistet.

EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Die Suche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studienregistern wurde am 01. Juli 2019 in den Registern ClinicalTrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien.

Teilfragestellung 1: Es wurde keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab + CnP identifiziert, die für einen direkten Vergleich der Teilpopulation 1 (TPS \geq 50 %) mit der zVT Pembrolizumab geeignet ist.

Teilfragestellung 2: Es wurde die Zulassungsstudie IMpower130 identifiziert, in der Atezolizumab + CnP mit CnP verglichen wird. Mit dieser Studie ist eine Beantwortung von Teilfragestellung 2 mittels eines direkten Vergleichs möglich.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine relevante Studie identifiziert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
IMpower 130 (NCT02367781)	ja	ja	nein	ja (12, 13)	ja (109–112)	ja (113)
^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						

Teilfragestellung 1: Es wurde keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab + CnP identifiziert, die für einen direkten Vergleich der Teilpopulation 1 (TPS \geq 50 %) mit der zVT Pembrolizumab geeignet ist.

Teilfragestellung 2: Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Registersuche wurde die Zulassungsstudie IMpower130 identifiziert, in der Atezolizumab + CnP mit CnP verglichen wird. Mit dieser Studie ist eine Beantwortung von Teilfragestellung 2 mittels eines direkten Vergleichs möglich.

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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMpower130	RCT, Phase III, offen, multizentrisch, parallel, aktivkontrolliert	Erwachsene mit Chemotherapie- naivem, nicht- platteneitheliale NSCLC im Stadium IV	Arm A: Atezolizumab + CnP (n = 483) Arm B: CnP (n =240) <u>WT-Population:</u> Arm A: N = 456 Arm B: N = 229 <u>NEoM- Subpopulation:</u> Arm A: N = 368 Arm B: N = 186	Laufend, Patientenrekrutierung beendet. Randomisierung erster Patient: 16. April 2015 Randomisierung letzter Patient: 13. Februar 2017 Datenanalysen: 15. März 2018 (konfirmatorisch): geplante finale PFS- und OS-Analyse 4. September 2018: Von der EMA geforderte explorative OS Analyse Induktionsphase: 4 – 6 Zyklen Erhaltungsphase: anschließend an Induktionsphase bis zur Krankheitspro- gression, inakzeptabler	131 Studienzentren in 8 Ländern: Belgien (4), Kanada (5), Frankreich (11), Deutschland (25), Italien (6), Israel (10), Spanien (13), USA (57)	<u>Co-Primäre Endpunkte:</u> OS PFS (RECIST v1.1) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> ORR (RECIST v1.1) DOR (RECIST v1.1) <u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Erhoben zur Studiensite und nach Krankheitspro- gression EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13 EQ-5D VAS <u>Verträglichkeit:</u> UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Unverträglichkeit oder bis zum Tod; Atezolizumab konnte auch nach Progression weiter verabreicht werden, wenn nach Meinung des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>Survival Follow-up: alle 3 Monate oder öfter bis zum Tod, Lost-to-Follow-Up oder Entscheidung der Beendigung durch den Sponsor, je nachdem was zuerst eintrat.</p>		
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u>icht PD-L1 hoch <u>e</u>xprimierende Patienten <u>o</u>hne EGFR-<u>M</u>utation bzw. ALK-Translokation; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm A	Arm B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
IMpower130	<p><u>Induktionsphase*:</u> Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (4 oder 6 Zyklen (21-tägig))</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> Atezolizumab</p> <p><u>Atezolizumab:</u> 1200 mg intravenös verabreicht alle 21 Tage; die erste Infusion über 60 min (± 15), alle weiteren Infusionen über 30 min (± 10)</p> <p><u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m² intravenös verabreicht an den Tagen 1, 8, und 15 des 21-tägigen Zyklus; Infusion über 30 min</p> <p><u>Carboplatin:</u> AUC 6 intravenös verabreicht alle 21 Tage; Infusion über etwa 15 – 30 min</p> <p><u>Mediane Behandlungsdauer (basierend auf der SAF-Population):</u> Atezolizumab: 6,9 Monate nab-Paclitaxel: 2,8 Monate Carboplatin: 2,3 Monate</p>	<p><u>Induktionsphase*:</u> nab-Paclitaxel + Carboplatin (4 oder 6 Zyklen (21-tägig))</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> BSC oder Wechsel zu Pemetrexed (unter Protokollversion 1 – 4 auch Wechsel zu Erlotinib oder Behandlungswechsel (Cross-over) zu Atezolizumab nach Progression möglich)</p> <p><u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m² intravenös verabreicht an den Tagen 1, 8, und 15 des 21-tägigen Zyklus; Infusion über 30 min</p> <p><u>Carboplatin:</u> AUC 6 intravenös verabreicht alle 21 Tage; Infusion über etwa 15 – 30 min</p> <p><u>Ggf. Switch zu:</u> Pemetrexed/Erlotinib: gemäß Verschreibungsinformationen oder</p> <p>Atezolizumab: 1200 mg intravenös verabreicht alle 21 Tage; die erste Infusion über 60 min (± 15), alle weiteren Infusionen über 30 min (± 10)</p> <p><u>Mediane Behandlungsdauer (basierend auf der</u></p>	<p><u>Unterbrechung oder Verringerung der Dosis:</u> Atezolizumab: Eine Reduzierung der Dosis war nicht erlaubt. Die Patienten konnten die Behandlung bis zu 105 Tage nach letzter Dosis aussetzen, wenn das aufgrund eines UE erforderlich war. Musste die Behandlung länger als 105 Tage nach letzter Dosis unterbrochen werden, wurde die Behandlung mit Atezolizumab abgebrochen und das Follow-up begonnen. Wenn der Patient Steroide zur Behandlung der UE bekam, konnte die Behandlung weiter als 105 Tage nach letzter Dosis unterbrochen werden, bis die Steroide abgesetzt oder auf ≤ 10 mg/Tag Prednison reduziert wurden. Die akzeptable Länge der Unterbrechung war abhängig von der Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und Medical Monitor.</p> <p>Carboplatin und nab-Paclitaxel: Eine Reduzierung der Dosis war erlaubt. Wenn ein Behandlungszyklus aufgrund von Unverträglichkeiten verzögert oder unterbrochen wurde, sollten alle Studienmedikationen unterbrochen und zusammen wieder begonnen werden, um die Behandlung synchron zu halten. Wenn vorherzusehen ist, dass die Chemotherapie um ≥ 2 Wochen verzögert wird, dann sollte Atezolizumab ohne Chemotherapie verabreicht werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Das Vorgehen sollte vor Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Medical Monitor besprochen werden.</p>

Studie	Arm A	Arm B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		<u>SAF-Population):</u> nab-Paclitaxel: 2,7 Monate Carboplatin: 2,3 Monate Atezolizumab (nach Behandlungswechsel [Cross-over]): 2,8 Monate	
*Reihenfolge der Infusionen an Tag 1 entspricht der angegebenen Reihenfolge der Wirkstoffe AUC: Fläche unter der Kurve; BSC: Best supportive care; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis			

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

Gruppe	WT-Population		NEoM-Subpopulation	
	Atezolizumab + CnP N = 456	CnP N = 229	Atezolizumab + CnP N = 368	CnP N = 186
Alter in Jahren				
MW (SD)	63,9 (9,5)	64,1 (8,9)	63,7 (9,8)	64,7 (8,9)
Median	64	64	64	65,5
Alter in Jahren, n (%)				
< 65 Jahre	230 (50,4)	115 (50,2)	185 (50,3)	88 (47,3)
≥ 65 Jahre	226 (49,6)	114 (49,8)	183 (49,7)	98 (52,7)
Geschlecht^a, n (%)				
Weiblich	188 (41,2)	95 (41,5)	153 (41,6)	78 (41,9)
Männlich	268 (58,8)	134 (58,5)	215 (58,4)	108 (58,1)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)				
Asiatisch	12 (2,6)	3 (1,3)	9 (2,4)	3 (1,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	17 (3,7)	8 (3,5)	17 (4,6)	7 (3,8)
Weiß	406 (89,0)	211 (92,1)	325 (88,3)	170 (91,4)
Mehrere	1 (0,2)	0	1 (0,3)	0
Unbekannt	20 (4,4)	7 (3,1)	16 (4,3)	6 (3,2)

Gruppe	WT-Population		NEoM-Subpopulation	
	Atezolizumab + CnP N = 456	CnP N = 229	Atezolizumab + CnP N = 368	CnP N = 186
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika	236 (51,8)	109 (47,6)	190 (51,6)	91 (48,9)
Europa	194 (42,5)	112 (48,9)	156 (42,4)	88 (47,3)
Asien/Pazifik	26 (5,7)	8 (3,5)	22 (6,0)	7 (3,8)
Raucherstatus, n (%)				
Niemals	49 (10,7)	17 (7,4)	39 (10,6)	16 (8,6)
Aktuell	93 (20,4)	52 (22,7)	78 (21,2)	40 (21,5)
Früher	314 (68,9)	160 (69,9)	251 (68,2)	130 (69,9)
ECOG-PS, n (%)				
0	191 (41,9)	91 (39,7)	149 (40,5)	69 (37,1)
1	264 (57,9)	137 (59,8)	218 (59,2)	117 (62,9)
2	0	1 (0,4)	0	0
unbekannt	1 (0,2)	0	1 (0,3)	0
Histologie, n (%)				
Adenokarzinom	436 (95,6)	219 (95,6)	355 (96,5)	177 (95,2)
Adenokarzinom mit neuroendokrinen Merkmalen	5 (1,1)	4 (1,7)	4 (1,1)	4 (2,2)
Adenosquamöses Karzinom	4 (0,9)	0	2 (0,5)	0
Bronchioloalveoläres Karzinom	1 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,5)
Großzellig	6 (1,3)	2 (0,9)	5 (1,4)	1 (0,5)
Sarcomatoid	2 (0,4)	0	0	0
Undifferenziert	1 (0,2)	2 (0,9)	0	2 (1,1)
Fehlend	1 (0,2)	0	1 (0,3)	0
Unbekannt	0	1 (0,4)	0	1 (0,5)
Lebermetastasen zu Baseline^a, n (%)				
Ja	69 (15,1)	31 (13,5)	53 (14,4)	24 (12,9)
Nein	387 (84,9)	198 (86,5)	315 (85,6)	162 (87,1)
PD-L1-IHC-Expression gemäß IxRS^a, n (%)				
TC3 oder IC2/3	121 (26,5)	62 (27,1)	N.A.	N.A.
TC0/1/2 und IC0/1	335 (73,5)	167 (72,9)	N.A.	N.A.

Gruppe	WT-Population		NEoM-Subpopulation	
	Atezolizumab + CnP N = 456	CnP N = 229	Atezolizumab + CnP N = 368	CnP N = 186
KRAS-Mutationsstatus, n (%)				
Positiv	56 (12,3)	23 (10,0)	49 (13,3)	19 (10,2)
Negativ	74 (16,2)	36 (15,7)	62 (16,8)	34 (18,3)
Unbekannt	326 (71,5)	170 (74,2)	257 (69,8)	133 (71,5)
Anzahl vorhergesehener Zyklen der Induktionsphase, n(%)				
4	230 (50,4)	120 (52,4)	187 (50,8)	98 (52,7)
6	226 (49,6)	109 (47,6)	181 (49,2)	88 (47,3)
^a Stratifizierungsfaktor ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; MW: Mittelwert; N.A.: Nicht zutreffend; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TC: Tumorzelle; WT: Wildtyp				

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

Die Studie IMpower130 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktivkontrollierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Atezolizumab + CnP im Vergleich zu einer Behandlung mit CnP. In Abbildung 3 ist das Studiendesign der Studie schematisch dargestellt.

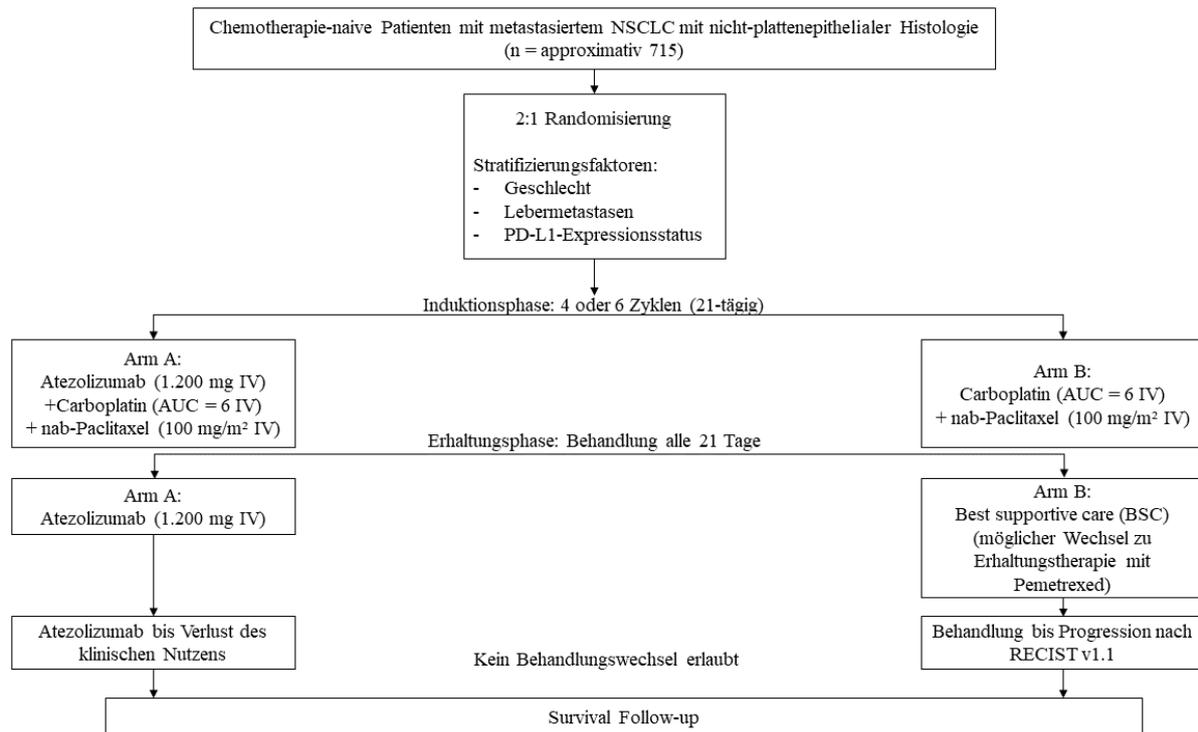


Abbildung 3: Studiendesign der Studie IMpower130

Bis zur Protokollversion 4 war ein Behandlungswechsel erlaubt

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung mit dem Randomisierungsverhältnis 2:1 verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Vorhandensein von Lebermetastasen zu Baseline (ja vs. nein)
- PD-L1-Expressionsstatus gemäß IHC (TC3 und alle IC vs. TC0/1/2 und IC2/3 vs. TC0/1/2 und IC0/1).

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 21-tägigen Zyklen. Während der Induktionsphase, die aus vier bis sechs Zyklen bestand oder bis zum Progress ging, wenn dieser vorher eintrat, wurde Carboplatin (AUC 6 intravenös [IV]) und nab-Paclitaxel (100 mg/m² IV) mit/ohne Atezolizumab (1.200 mg IV) verabreicht. Die Dauer der Induktionsphase wurde vor Randomisierung vom Prüfarzt bestimmt. Anschließend wurde im Interventionsarm die Erhaltungstherapie mit ausschließlich Atezolizumab weitergeführt bis nach Ermessen des Prüfarztes kein klinischer Nutzen mehr vorlag. Patienten im Kontrollarm erhielten nach der Induktionsphase BSC, vorausgesetzt sie hatten keine Progression, oder sie wechselten auf eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Für Patienten, die unter den Protokollversionen 1 - 4 behandelt wurden, bestand zudem die Möglichkeit der Wechselerhaltungstherapie mit Erlotinib (12). In der Studie wurde allerdings kein Patient mit einer Erlotinib-Wechselerhaltungstherapie behandelt. Wenn eine Wechselerhaltungstherapie folgen sollte, musste diese innerhalb von sechs Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus der Induktionsphase begonnen und nach Progression beendet werden. Patienten, die während der

Protokollversionen 1 - 4 eingeschlossen wurden, konnten nach einer Progression nach RECIST v1.1 zu einer Monotherapie mit Atezolizumab wechseln, wenn die Einschlusskriterien weiterhin erfüllt wurden. Alle Studienmedikationen konnten aufgrund unerwünschter Ereignisse für eine bestimmte Dauer unterbrochen werden. Eine Reduzierung der Dosis war für Atezolizumab nicht zugelassen.

Die co-primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Die objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens, die wie das progressionsfreie Überleben durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1 bewertet wurden, waren die sekundären Endpunkte der Studie. Zusätzlich gab es für das progressionsfreie Überleben eine Beurteilung durch das IRF ebenfalls mittels RECIST v1.1.

Für den co-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben war keine Interimsanalyse geplant. Die konfirmatorische Analyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 475 Events in der WT-Population beobachtet wurden. Für den co-primären Endpunkt Gesamtüberleben war eine Interimsanalyse nach etwa 352 Events zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse des progressionsfreien Überlebens geplant. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben sollte nach etwa 457 Events in der WT-Population stattfinden. Es war geplant etwa 715 Patienten zu randomisieren, so dass nach Abzug von etwa 10 % Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, etwa 650 Patienten in der WT-Population enthalten sind. Für die Analyse war eine hierarchische Testprozedur der beiden co-primären Endpunkte vorgesehen. Dabei wurde für den einseitigen Test zum progressionsfreien Überleben ein $\alpha = 0,003$ und für den einseitigen Test zum Gesamtüberleben ein $\alpha = 0,022$ (wenn progressionsfreies Überleben nicht statistisch signifikant) bzw. $\alpha = 0,025$ (wenn progressionsfreies Überleben statistisch signifikant) angesetzt. Die primären Analysen dieser beiden Endpunkte wurden basierend auf der WT-Population durchgeführt.

Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte war die WT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung erhalten haben. Die Analyse wurde entsprechend der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung durchgeführt. Zusätzlich wird in diesem Dossier die NEM-Subpopulation betrachtet, die ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben wurde. Die Analyse der Fragebögen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS) wurden zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse des progressionsfreien Überlebens unter Verwendung der WT-Population durchgeführt. Die Analysen zur Verträglichkeit wurden im Rahmen der Studie basierend auf der SAF-Population durchgeführt. Hier werden die Analysen jedoch basierend auf der SAF-WT-Population durchgeführt, da dies die zulassungskonforme Population darstellt. Dabei wurden alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Behandlung gemäß Protokoll eingeschlossen und je nach tatsächlich erhaltener Behandlung gruppiert.

Zur Erhebung der Verträglichkeit wurden unerwünschte Ereignisse bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ab Beginn der Behandlung bis 30 bzw. 90 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum

Beginn einer Folgetherapie oder der betrachteten Datenanalyse erfasst (unerwünschte Ereignisse vom Grad 5, sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurden, wurden auch darüber hinaus erfasst). Diese wurden gemäß MedDRA Version 21.0 kodiert und der Schweregrad wurde nach NCI-CTCAE Version 4.0 eingestuft (67).

Für die Nutzenbewertung relevante Analysezeitpunkte

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte der Studie IMpower130 sind das vom Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Für die globale Studienkohorte der IMpower130 fand die präspezifizierte konfirmatorische Datenanalyse für den co-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben gemäß Fallzahlplanung am 15. März 2018 statt.

Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des Gesamtüberlebens ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt aufgrund von überzeugender Wirksamkeit, d. h. durch das Erreichen der präspezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen, als konfirmatorisch gilt. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimsanalyse geplante Auswertung der konfirmatorischen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Am 04. September 2018 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA eine zusätzliche explorative Analyse zum Gesamtüberleben durchgeführt.

Zur Bewertung des Endpunktes Verträglichkeit wurde die zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers relevante und an die EMA übermittelte konfirmatorische Datenanalyse (15. März 2018) herangezogen.

Roche betrachtet den Analysezeitpunkt 15. März 2018 als konfirmatorisch und sieht diesen damit für alle Patienten-relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit) für die Nutzenbewertung als maßgebend an (1).

Tabelle 4-13 zeigt die im Nutzendossier dargestellten Analysezeitpunkte und –populationen für alle patientenrelevanten Endpunkte. Die „fettgedruckten“ Analysezeitpunkte werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-13: Übersicht über vorhandene Endpunkte und dargestellte Datenanalysen

Studie	Endpunkt							
	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Tumoransprechen (DOR/ORR)	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Verträglichkeit
IMpower130	WT/NEoM: 15.03.2018 04.09.2018	IRF-beurteilt: WT/NEoM: 15.03.2018 Prüfarzt-beurteilt: WT/NEoM: 15.03.2018	Prüfarzt-beurteilt: WT/NEoM: 15.03.2018	WT/NEoM: 15.03.2018	WT/NEoM: 15.03.2018	WT/NEoM: 15.03.2018	WT/NEoM: 15.03.2018	SAF-WT: 15.03.2018

Fettdruck gibt die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte an.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; NEoM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp

Studienpopulation

Alle Angaben, sofern nicht ausdrücklich anders angemerkt, beziehen sich auf die im Dossier berichteten Populationen WT-Population und NEM-Subpopulation (siehe Abschnitt 4.2.5.2), sowie auf den Verum- und den Kontrollarm. Daher werden teilweise Spannen der Werte bei der Beschreibung angegeben, um gültige Aussagen sowohl über beide Populationen als auch über beide Behandlungsarme hinweg angeben zu können.

Der Verumarm umfasst in der zulassungskonformen WT-Population 456 Patienten und der Kontrollarm 229 Patienten. Die NEM-Subpopulation umfasst im Atezolizumab-haltigen Verumarm 368 Patienten und im Kontrollarm 186 Patienten. Die SAF-WT-Population umfasst all diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (447 Atezolizumab + CnP-Patienten und 223 CnP-Patienten). Da diese Population fast deckungsgleich mit der WT-Population ist, werden die Patientencharakteristika der SAF-WT-Population hier nicht gesondert dargestellt.

In die Studie IMpower130 wurden im Mittel ca. 64 Jahre alte Patienten eingeschlossen. Etwa die Hälfte aller Patienten war jünger als 65 Jahre und ca. 41 % der Patienten waren weiblichen Geschlechts. Zu ca. 90 % wurden, der ethnischen Zugehörigkeit nach, weiße Patienten in die Studie eingeschlossen. Mit etwa 95 % kam der Großteil der Patienten aus Nordamerika oder Europa. Etwa 10 % der eingeschlossenen Patienten haben niemals geraucht, ca. 90 % der Patienten waren oder sind Raucher. Bei etwa 40 % der Patienten lag zum Zeitpunkt des Studieneintritts keine Einschränkung bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens vor (ECOG-PS = 0), bei den verbleibenden ca. 60 % waren nur leichte Einschränkungen zu verzeichnen (ECOG-PS = 1). Lediglich ein Patient in der WT-Population wies einen ECOG-PS von 2 auf.

Histologisch wurden fast alle Tumore (ca. 95 %) der eingeschlossenen Patienten als Adenokarzinom klassifiziert. Lebermetastasen lagen bei ca. 14 % der Patienten vor.

Die Patienten der Studie IMpower130 wurden zunächst in einer Induktionsphase mit vier bis sechs Zyklen CnP und im experimentellen Arm zusätzlich mit Atezolizumab behandelt. Anschließend folgte eine Erhaltungsphase mit Atezolizumab bzw. BSC oder eine Wechselerhaltungstherapie mit Pemetrexed bis zum Progress oder unkontrollierbarer Toxizität, wobei Atezolizumab auch nach einem Progress weiterhin gegeben werden konnte, wenn gemäß Prüfarzt ein klinischer Nutzen vorlag. Die Wahl der Zyklenzahl während der Induktionsphase liegt im ärztlichen Ermessen und wurde vor der Randomisierung bestimmt und dokumentiert. Etwas mehr als 50 % der Patienten waren für vier Behandlungszyklen während der Induktionsphase vorgesehen, die restlichen Patienten für sechs Behandlungszyklen. Die tatsächlich verabreichte Zyklenzahl kann jedoch – je nach Therapieverlauf – von der vor Randomisierung (vier oder sechs Zyklen) bestimmten Zyklenzahl abweichen.

Insgesamt wurden in der Gesamtpopulation der Studie IMpower130 483 im Atezolizumab + CnP-Arm bzw. 240 Patienten im CnP-Arm eingeschlossen. Von den insgesamt 723 Patienten der Gesamtpopulation wiesen 44 Patienten eine EGFR-Mutation

bzw. eine ALK-Translokation auf. Im primären CSR umfasste die WT-Population somit 679 Patienten. Bei einer Datenprüfung am 19. Oktober 2019 wurde im Rahmen einer Re-Evaluation festgestellt, dass sechs Patienten nicht der WT zugeordnet wurden, obwohl sie keine EGFR-Mutation (n = 4) bzw. ALK-Translokation (n = 2) aufwiesen. Die WT-Population wurde dementsprechend im Rahmen eines CSR-Addendums auf 685 Patienten korrigiert. Im vorliegenden Dossier wurden alle Analysen mit der aktualisierten WT-Population (n = 685) durchgeführt, eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieses Dokuments mit dem primären CSR ist somit nicht mehr gegeben. Für Patienten, bei denen der Tumormutationsstatus zu EGFR-Mutation oder ALK-Translokation zum Screening noch nicht erhoben wurde, war im Rahmen des Screenings eine entsprechende Testung erforderlich. Für diese Patienten konnte die Testung entweder lokal (entsprechend der Teststandards des Studienzentrums) durchgeführt oder auch während der Screening-Phase für die zentrale Bestimmung des Mutationsstatus eingesandt werden. In der Gesamtpopulation wiesen insgesamt 38 der 723 (5,26 %) Patienten einen positiven EGFR- (n = 31) bzw. ALK- (n = 7) Mutationsstatus auf. Wurden Patienten zentral getestet, wurden unter anderem folgende Testverfahren verwendet: VENTANA anti-ALK (D5F3) (ALK IHC), Cobas EGFR-Mutation Test V1/V2 (EGFR-Mutationstest), Foundation Medicine (NGS).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie IMpower130 wird sowohl vor dem Hintergrund allgemeiner Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, ethnische Zugehörigkeit vorgenommen, als auch in Bezug auf krankheitsspezifische Kriterien wie molekulare Aberrationen und Krankheitsausbreitung (Metastasierungsstatus). In der Studie IMpower130 wurden erwachsene, Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie behandelt. Allgemeiner ausgedrückt handelte es sich also um die Untersuchung einer Erstlinientherapie von NSCLC-Patienten nicht-plattenepithelialer Histologie.

90,0 % der Patienten der Studie IMpower130 waren weiß und somit kann die Studie grundsätzlich in Bezug auf die **ethnische Zugehörigkeit** auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Bisherige Registerinformationen (114) bzw. Daten des Robert-Koch-Institutes (115) zeigen im Hinblick auf NSCLC-Erstlinienkollektive noch keine vollständigen Daten zu Inzidenzen oder Prävalenzen molekularer Aberrationen in den beschriebenen Erstlinienpopulationen (115). Erste Analysen aus dem prospektiven deutschen CRISP-Register (Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients) auf Basis von 653 nicht-plattenepithelialen NSCLC-Patienten reflektieren die Häufigkeit der molekularen Testungen bei NSCLC-Patienten in der palliativen Erstlinie, die Zahlen sind daher für einen differenzierteren Abgleich der Patientenmerkmale in dieser Indikation geeignet (116).

Die Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC aus dem CRISP-Register hatten ein medianes **Alter** von 67 Jahren, waren zu 57,4 % männlichen **Geschlechts**, und zu 13,5 % **Nie-Raucher** (116). In der nicht-interventionellen REASON-Studie von Schuette et al. wurden in einem Kollektiv von 4200 NSCLC-Erstlinien-Patienten im Stadium IIIb/IV ein

medianes Alter von 66 Jahren sowie ein Anteil von 62,1 % männlicher Patienten und 17,9 % Nie-Raucher identifiziert (117). Eine deutsche Beobachtungsstudie beschreibt das NSCLC-Patientenkollektiv in der Erstlinie – unabhängig von molekularen Aberrationen oder plattenepithelialer Histologie – mit einem medianen Alter von 65 Jahren, 63 % männlichen Patienten und einem Anteil von 25 % Nie-Rauchern (118). Im Vergleichsarm (CnP) der Studie IMpower130 waren 7,4 % der Patienten Nie-Raucher, im experimentellen Arm (Atezolizumab + CnP) waren dies 10,7 %.

Die Patienten der IMpower130 waren im Vergleichsarm (CnP) zu 58,5 % und im experimentellen Arm (Atezolizumab + CnP) zu 58,8 % männlich und hatten in beiden Studienarmen ein medianes Alter von 64 Jahren. Das mittlere Alter der im Münchener Tumorregister erfassten Patienten beträgt 68,4 (Standardabweichung [SD, Standard Deviation]: 10,5) Jahre, die Daten des iOMEDICO Tumorregisters zeigen ein Alter von im Mittel 65 Jahren bei Primärdiagnose. Die Daten der Tumorregister beschreiben alle erfassten NSCLC-Patienten unabhängig vom Performance- und Krankheitsstatus (114, 115, 119). Die Daten der deutschen Beobachtungsstudie von Zietemann und Duell (2010) beschreiben ein unselektiertes NSCLC-Patientenkollektiv von Erstlinienpatienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren, ebenfalls unabhängig von ihrem körperlichen Leistungszustand (118). Die Patienten der Studie IMpower130 befanden sich im ECOG-Stadium 0 oder 1. Mit 41,9 % (Atezolizumab + CnP) bzw. 39,7 % (CnP) hatten fast die Hälfte der Patienten einen körperlichen Leistungszustand wie vor der Erkrankung und waren nahezu uneingeschränkt in ihrer Aktivität. Für ungefähr die Hälfte der Patienten traf zwar eine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung zu, jedoch bei verbleibender Möglichkeit leichter körperlicher Arbeit. Diese Patienten stellen damit das NSCLC-Patientenkollektiv dar, für welches entsprechend Leitlinienempfehlung eine systemische Therapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium empfohlen wird (83). Auf diese Weise lässt sich der etwas jüngere Altersschnitt in der Studie IMpower130 im Vergleich zu den nicht nach Leistungsstatus selektierten Daten aus den Tumorregistern und der deutschen Beobachtungsstudie ableiten.

Somit können die Patienten der beiden Studienarme der IMpower130 im Hinblick auf die Charakteristika Alter, Geschlecht und Anteil Nie-Raucher sehr gut mit dem deutschen Versorgungskontext verglichen werden.

13,5 % der Patienten der WT-Population des Vergleichsarmes, sowie 15,1 % der Patienten des experimentellen WT-Population-Arms der Studie IMpower130 hatten bei Studieneinschluss **Lebermetastasen**. Die nicht-interventionelle REASON-Studie beschreibt eine Häufigkeit von 17,9 % Patienten mit Lebermetastasen in einem Stadium IIIb/IV-Kollektiv (117). In der Untersuchung von Zietemann et al. wurden bei 14 % der beschriebenen Patienten Lebermetastasen identifiziert (118). Die Abschlussanalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) beschreibt für das nicht-plattenepitheliale NSCLC bei Diagnosestellung für 17 % der Patienten das Vorliegen von Lebermetastasen (114).

In der Gesamtbetrachtung ist die Population der Studie IMpower130 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Ethnische Zugehörigkeit und

Raucherstatus, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Vorhandensein von Lebermetastasen auf den deutschen Versorgungskontext von NSCLC-Patienten übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMpower130	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie IMpower130 erfolgte mittels IxRS. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weder die fehlende Verblindung noch die Möglichkeit des Behandlungswechsels führen per se zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Auswirkungen dieser Aspekte auf das Verzerrungspotenzial werden für jeden Endpunkt separat bewertet.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie IMpower130 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Teilfragestellung 1: Es konnte keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab + CnP identifiziert werden, die in der Teilpopulation 1 (TPS \geq 50 %) für einen

direkten Vergleich mit der für diese Population benannten zVT Pembrolizumab geeignet ist. In der Konsequenz werden im vorliegenden Abschnitt keine Ergebnisse zur Beantwortung von Teilfragestellung 1 dargestellt.

Teilfragestellung 2: Mit der Studie IMpower130 wurde eine gegen eine der durch den G-BA benannten zVT (CnP) direkt vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab + CnP identifiziert. Die Ergebnisse dieses direkten Vergleichs werden nachfolgend für die WT-Population und die NEM-Subpopulation dargestellt. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der Teilfragestellung 2 auf Basis der (korrigierten) WT-Population.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne	Endpunkt	Studie
		IMpower130
Mortalität	Gesamtüberleben	ja
Morbidität	Progressionsfreies Überleben	ja
	Tumoransprechen (ORR, DOR)	ja
	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	ja
	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	ja
	Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	ja
Verträglichkeit	Verträglichkeit	ja
DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ORR: Objektive Ansprechrate ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala		

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 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 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IMpower130	Das Gesamtüberleben war einer der co-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.
	<p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der WT-Population

Studie	Operationalisierung
	<p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explorative Datenanalyse vom 4. September 2018 der WT-Population • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der NEM-Subpopulation • Explorative Datenanalyse vom 4. September 2018 der NEM-Subpopulation <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur für Treatment Switching (Behandlungswechsel) mittels RPSFTM-Methode (Datenanalyse vom 15. März 2018 (konfirmatorisch) und 4. September 2018 (explorativ) für WT und NEM (Sub)-Population) • Zusatzanalyse: Gesamtüberleben für Patienten unter Protokollversion \geq v5 <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten NSCLC ohne Perspektive auf Heilung (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite und während des Survival-Follow-ups nach Progression oder Verlust des klinischen Nutzens alle drei Monate per Telefonanruf, Patientenakte und/oder Klinikbesuch erfasst.</p> <p>Zensierung</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse noch am Leben waren oder deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war, wurde zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem der Patient nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es war eine Interimsanalyse parallel zur präspezifizierten konfirmatorischen PFS-Analyse und eine finale Analyse für OS geplant. Die durchgeführte Analyse des OS ergab jedoch, dass die Studie auch für diesen Endpunkt aufgrund von überzeugender Wirksamkeit, d. h. durch das Erreichen der präspezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen, als konfirmatorisch gilt. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimsanalyse geplante Auswertung der konfirmatorischen Analyse für den Endpunkt OS. Die Analyse des Gesamtüberlebens war für die WT-Population geplant. Zusätzlich wurde eine post-hoc Analyse für die NEM-Subpopulation (siehe Abschnitt 4.2.5.2) durchgeführt.</p> <p>Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
	<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ITT: Intention to Treat; NEM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model; TTE: Time-to-Event; WT: Wildtyp</p>

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower130	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie IMpower130 handelt es sich um eine offene Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, jedoch ist das Gesamtüberleben ein harter klinischer Endpunkt, welcher verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder anderen Beurteilenden erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist somit für die Aussagekraft der Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben nicht relevant. Durch die Möglichkeit des Vergleichsarms unter den Protokollversionen 1 – 4 nach Progression zu einer Monotherapie mit Atezolizumab zu wechseln, sind die Ergebnisse des Gesamtüberlebens allgemein als verzerrt anzusehen.

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

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

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

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungseffekt
Population	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)								
WT	OS	456	229 (50,2)	18,6 [15,8;21,2]	229	132 (57,6)	13,9 [12,0;18,7]	0,79 [0,64;0,98], 0,0298
NEoM	OS	368	186 (50,5)	18,6 [15,2;21,4]	186	108 (58,1)	13,4 [10,5;17,7]	0,78 [0,62;0,99], 0,0446

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 - 4. September 2018 (explorative Analyse)								
WT	OS	456	271 (59,4)	18,1 [15,1;20,8]	229	151 (65,9)	13,5 [11,9;17,7]	0,82 [0,67;1,01], 0,0568
NEoM	OS	368	222 (60,3)	18,2 [14,7;21,1]	186	123 (66,1)	13,1 [10,4;17,7]	0,83 [0,66;1,03], 0,0961
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a HR und KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet; der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Das Cox-Regressionsmodell für die NEoM-Population wurde nur nach Geschlecht stratifiziert.								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; WT: Wildtyp								

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zur confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 ein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98], p = 0,0298). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate und im CnP-Arm 13,9 Monate. Dies entspricht einer 4,7-monatigen Verlängerung des medianen Überlebens unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Für die NEoM-Subpopulation zeigt sich zur confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,99], p = 0,0446). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 22 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate und im CnP-Arm 13,4 Monate. Dies entspricht einer 5,2-monatigen Verlängerung des Überlebens unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Zum Zeitpunkt der explorativen Datenanalyse vom 4. September 2018 ist beim Endpunkt Gesamtüberleben numerisch der gleiche Trend zu erkennen wie in der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018.

Abbildung 4 bis Abbildung 7 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für das Gesamtüberleben beider Populationen und zu beiden Datenanalysen.

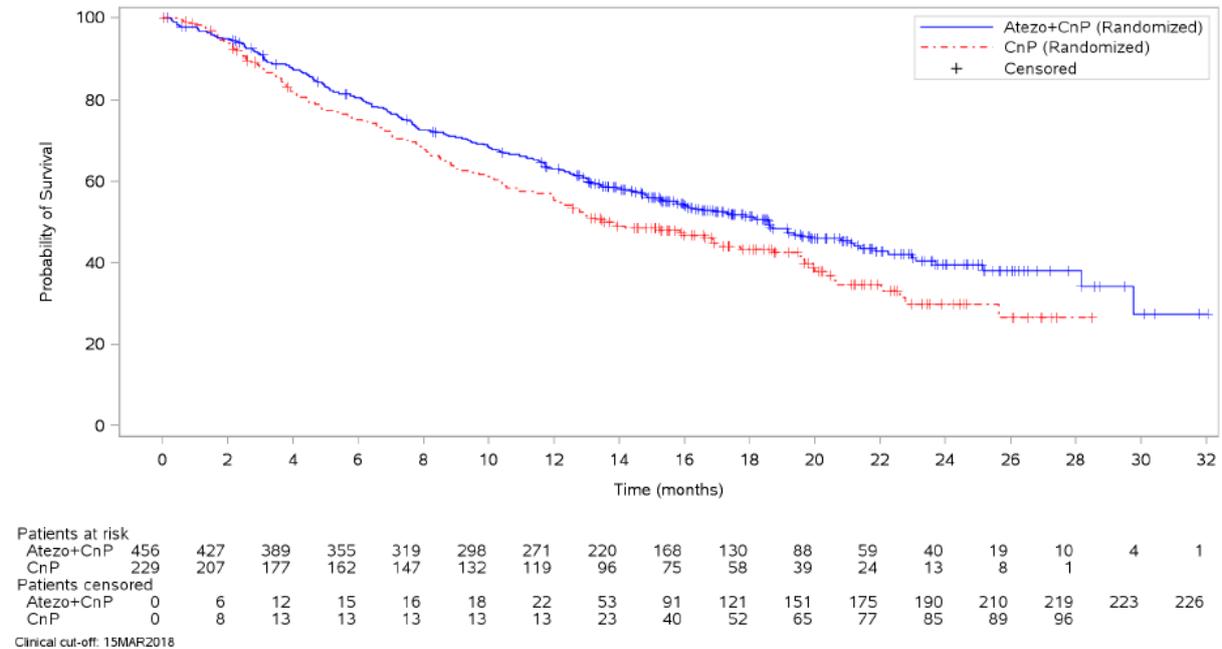


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

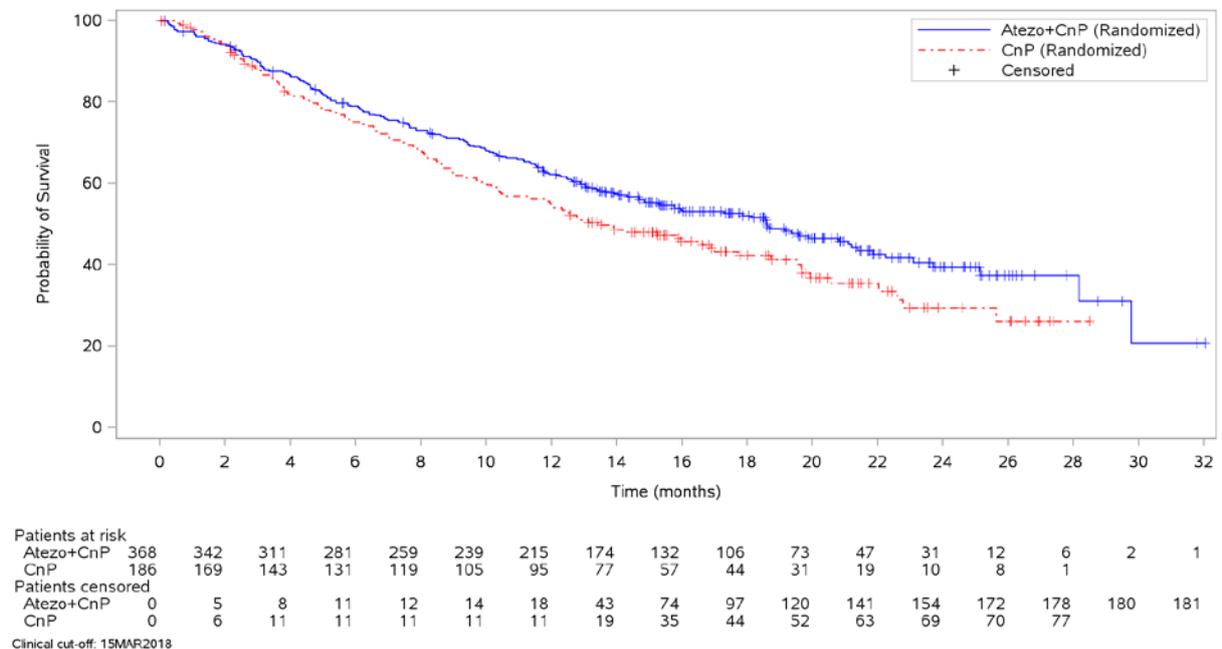


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

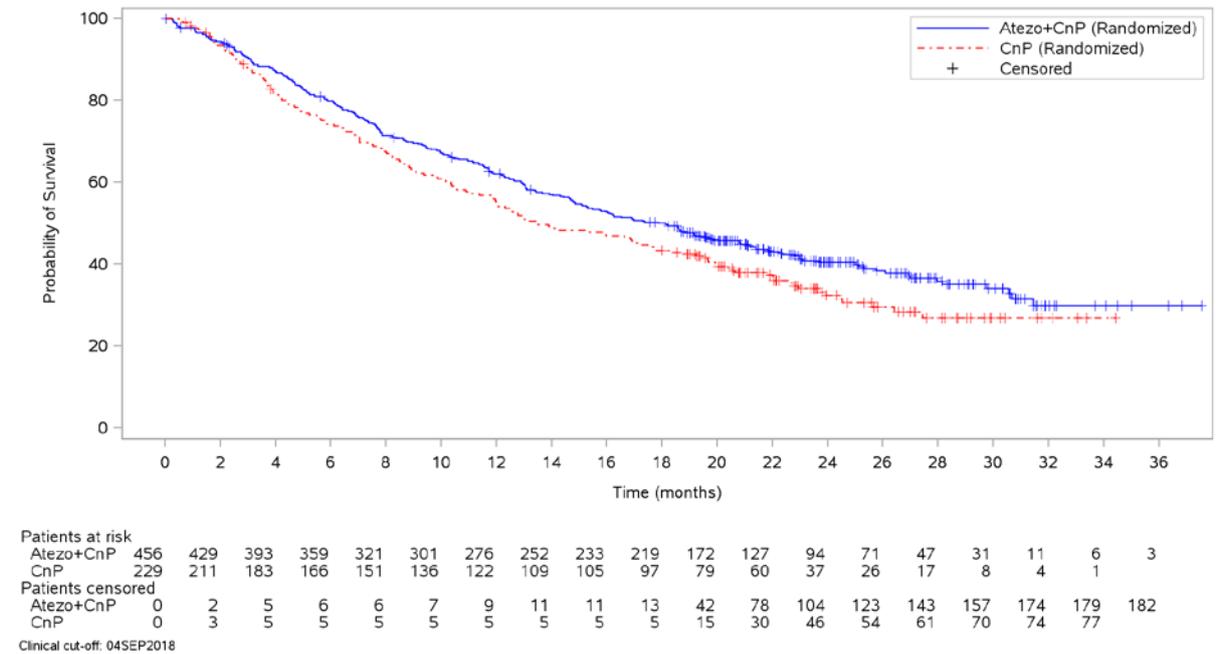


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; WT-Population; explorative Datenanalyse 4. September 2018

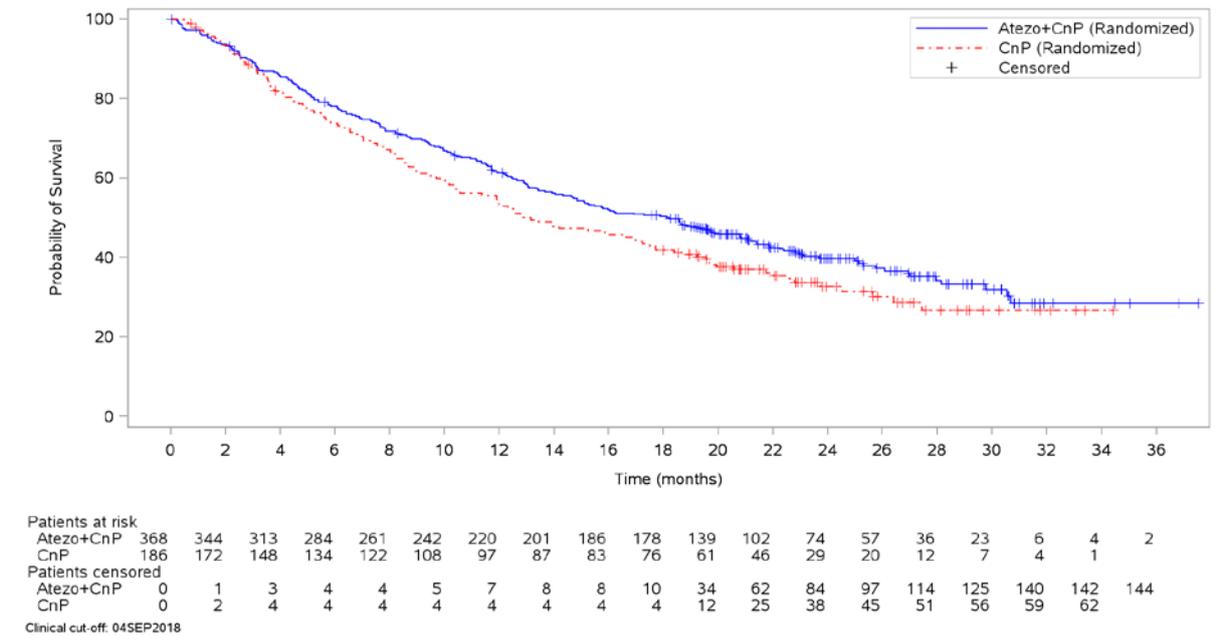


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; explorative Datenanalyse 4. September 2018

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden (17). Dabei ist das Gesamtüberleben ein eindeutiger Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit.

Da für die zugrundeliegende Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und da es sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben um einen objektiven Endpunkt handelt, sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Sensitivitätsanalysen

Korrektur für Treatment Switching

Insgesamt gibt es acht verschiedene Versionen des Studienprotokolls. Patienten des Kontrollarms, die gemäß Protokoll Version 1 – 4 behandelt wurden, wurde die Möglichkeit gegeben, Atezolizumab als Monotherapie zu erhalten, sobald eine Progression nach RECIST Version 1.1 festgestellt wurde. Die Anzahl der Patienten, die auf Grundlage von Protokoll Version 1 – 4 bzw. Version 5 – 8 behandelt wurden, werden je Analysezeitpunkt und Behandlungsarm in Tabelle 4-19 für die WT-Population angegeben. Tabelle 4-20 ist analog für die NEM-Subpopulation.

Gemäß Protokoll Version 1 – 4 durften Patienten aus dem Kontrollarm nach Progression in die Monotherapie des Behandlungsarms (Atezolizumab) wechseln. Bis zum confirmatorischen Analysezeitpunkt am 15. März 2018 wechselten 40,6 % (n = 93) der Patienten der WT-Population sowie 36,6 % (n = 68) der Patienten der NEM-Subpopulation in den Behandlungsarm. Bis zum explorativen Analysezeitpunkt am 4. September 2018 wechselten 41,0 % (n = 94) der Patienten der WT-Population sowie 37,1 % (n = 69) der Patienten der NEM-Subpopulation in den Behandlungsarm. Dies führt unter der Annahme eines positiven Behandlungseffekts von Atezolizumab zu einer Unterschätzung des Vorteils von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP bezüglich des Gesamtüberlebens, welches einen der wichtigsten Endpunkte darstellt.

Tabelle 4-19: Anzahl der Patienten, die auf Grundlage von Protokoll Versionen 1 – 4 bzw. Version 5 – 8 behandelt wurden, je Analysezeitpunkt und Behandlungsarm für die WT-Population

	15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)		4. September 2018 (explorative Analyse)	
	Atezolizumab + CnP	CnP	Atezolizumab + CnP	CnP
Version 1 – 4	411	204	408	203
Version 5 – 8	45	25	48	26
Gesamt	456	229	456	229

CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; nab: Nanoparticle albumin bound; WT: Wildtyp

Tabelle 4-20: Anzahl der Patienten, die auf Grundlage von Protokoll Versionen 1 – 4 bzw. Version 5 – 8 behandelt wurden, je Analysezeitpunkt und Behandlungsarm für die NEM-Subpopulation

	15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)		4. September 2018 (explorative Analyse)	
	Atezolizumab + CnP	CnP	Atezolizumab + CnP	CnP
Version 1 – 4	337	164	334	163
Version 5– 8	31	22	34	23
Gesamt	368	186	368	186

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; nab: Nanoparticle albumin bound; NEM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1

Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Behandlungsverlauf der Patienten im Kontroll- und Behandlungsarm der WT-Population (konfirmatorischer Analysezeitpunkt 15. März 2018). Die Farbänderung bei Patienten im Kontrollarm zeigt den Wechsel in den Behandlungsarm zu Atezolizumab-Monotherapie in Abhängigkeit der Zeit an. Die Patienten im Kontrollarm erhielten im Mittel 21,8 % der Zeit Atezolizumab (Mittelwert von $\frac{T_i^{on}}{T_i}$, T_i die insgesamt beobachtete Überlebenszeit, T_i^{on} Zeit im Behandlungsarm).

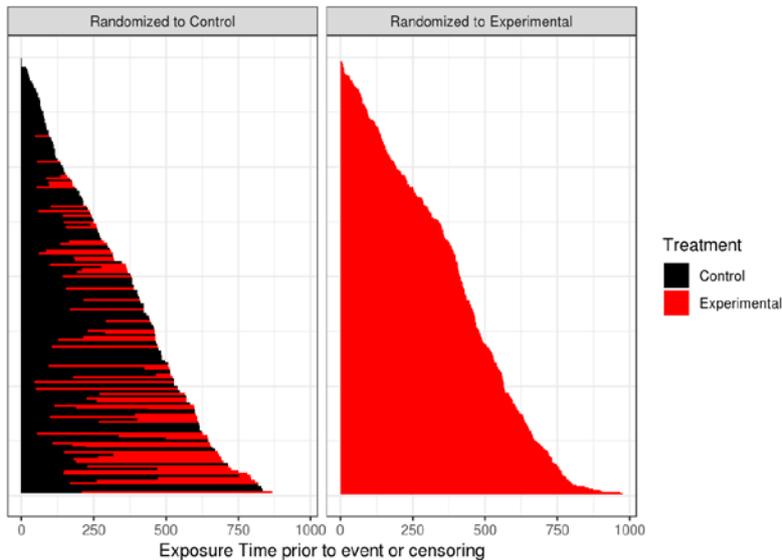


Abbildung 8: Zeitlicher Behandlungsverlauf der Patienten im Kontroll- und Behandlungsarm der Studie IMpower130; WT-Population; confirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

Abbildung 9 zeigt analog den zeitlichen Behandlungsverlauf der Patienten im Kontroll- und Behandlungsarm der WT-Population zum explorativen Analysezeitpunkt 4. September 2018. Die Patienten im Kontrollarm erhielten im Mittel 23,9 % der Zeit Atezolizumab (Mittelwert von $\frac{T_i^{\text{on}}}{T_i}$, T_i die insgesamt beobachtete Überlebenszeit, T_i^{on} Zeit im Behandlungsarm).

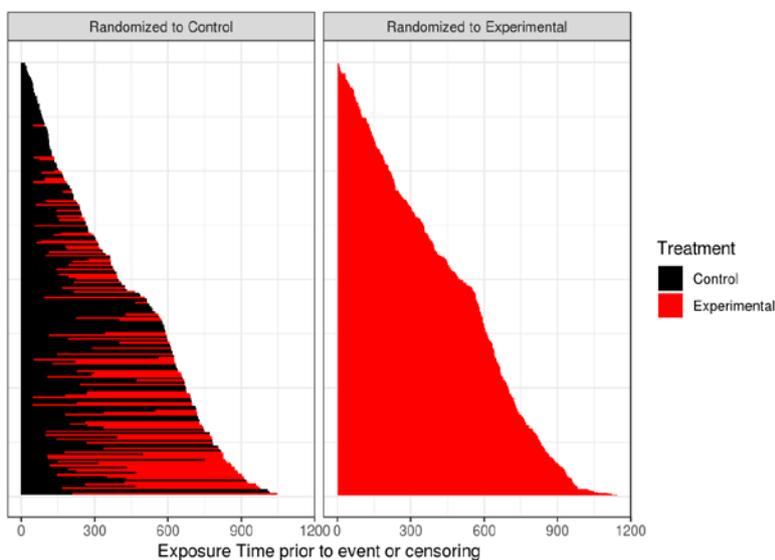


Abbildung 9: Zeitlicher Behandlungsverlauf der Patienten im Kontroll- und Behandlungsarm der Studie IMpower130; WT-Population; explorative Datenanalyse 4. September 2018

Die Analyse nach dem Intention-to-treat Prinzip ist eine verlässliche Analyse mit niedrigem Verzerrungspotential (entspricht der „Treatment-Policy“ Strategie in der Terminologie der

Estimands), da Atezolizumab-Monotherapie als Zweitlinientherapie in dieser Indikation eine zugelassene und adäquate Therapie ist. Diese Analyse beantwortet allerdings die Frage nach dem Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Erstlinientherapie nicht ausreichend. Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Dossier eine statistische Adjustierung mittels einer RPSFTM Analyse durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt für die Erstlinientherapie zu ermitteln und um für den Wechseleffekt zu kontrollieren (entspricht der „Hypothetical“ Strategie in der Terminologie der Estimands). Für die Anwendung des RPSFTM wird zunächst der Parameter ψ anhand einer Gitterschätzung so gewählt, dass die Teststatistik des (stratifizierten) Log-Rank Tests möglichst klein wird. Ohne Re-Zensierung ergibt sich auf Grundlage des konfirmatorischen Analysezeitpunkts vom 15. März 2018 für die WT-Population der Wert $\psi = -0,33$. Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 10 die Überlebenskurven der beobachteten und kontrafaktischen Ereigniszeiten der Kontrollgruppe sowie die beobachteten Ereigniszeiten der Behandlungsgruppe in der WT-Population auf der Basis des stratifizierten Log-Rank Tests.

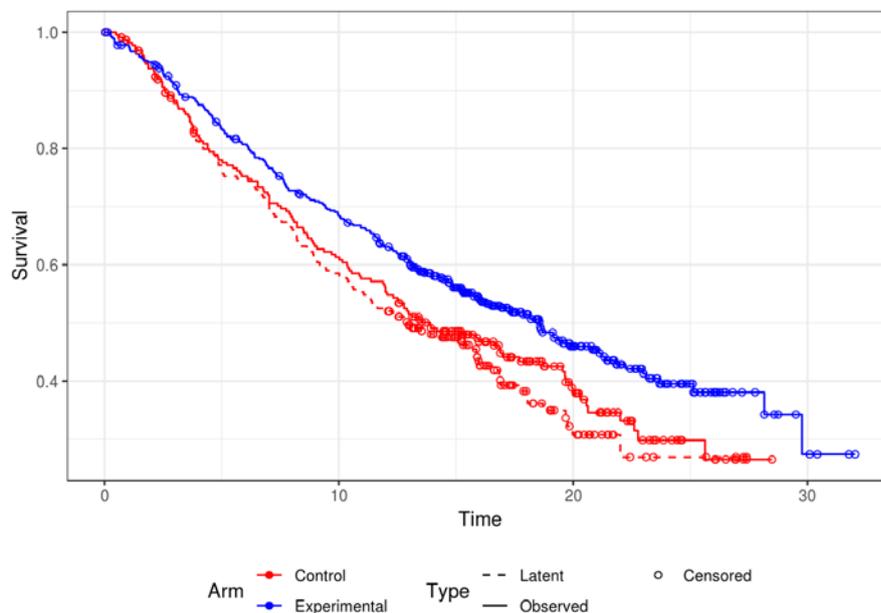


Abbildung 10: Überlebenskurven der beobachteten und kontrafaktischen Ereigniszeiten der Kontrollgruppe sowie die beobachteten Ereigniszeiten der Behandlungsgruppe der Studie IMpower130; WT-Population für RPSFTM ohne Re-Zensierung; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

Mit Re-Zensierung ergibt sich für den konfirmatorischen Analysezeitpunkt vom 15. März 2018 für die WT-Population $\psi = -0,34$. Abbildung 11 zeigt die Überlebenskurven der beobachteten und kontrafaktischen Ereigniszeiten der Kontrollgruppe sowie die beobachteten Ereigniszeiten der Behandlungsgruppe in der WT-Population auf Basis des stratifizierten Log-Rank Tests.

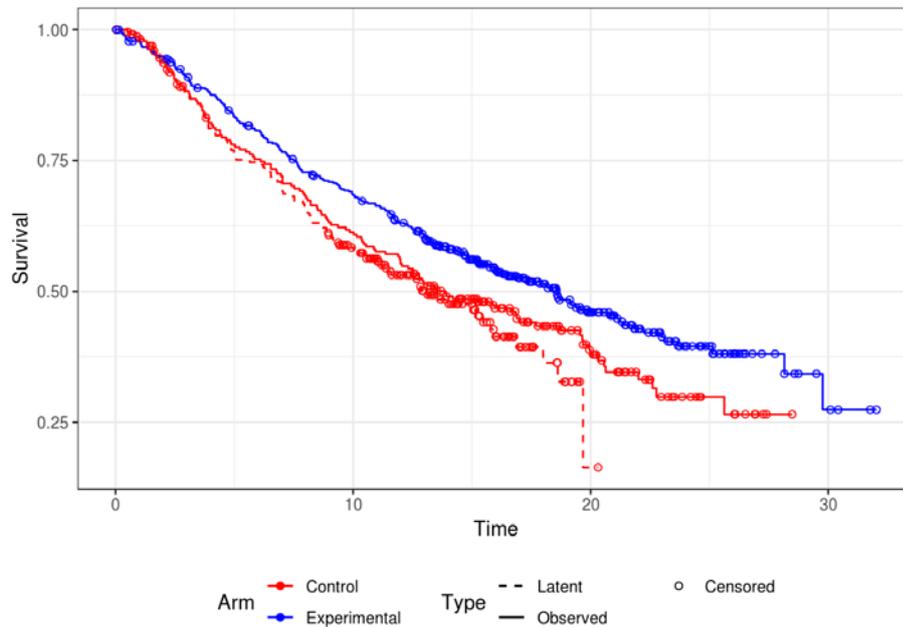


Abbildung 11: Überlebenskurven der beobachteten und kontrafaktischen Ereigniszeiten der Kontrollgruppe sowie die beobachteten Ereigniszeiten der Behandlungsgruppe der Studie IMpower130; WT-Population für RPSFTM mit Re-Zensierung; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

Auf Grundlage der kontrafaktischen Ereigniszeiten der Kontrollgruppe sowie der beobachteten Ereigniszeiten der Behandlungsgruppe kann ein Cox-Modell angepasst werden.

In Tabelle 4-21 werden die Ergebnisse der RPSFTM-Methode zur Analyse des Gesamtüberlebens für die Analysezeitpunkte 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse) und 4. September 2018 (explorative Analyse) für die WT-Population sowie für die NEM-Subpopulation mit und ohne Re-Zensierung dargestellt. Die Simulationsergebnisse von Latimer et al. zeigen, dass RPSFTM mit und ohne Re-Zensierung einen Bereich aufspannen, in dem der wahre Behandlungseffekt liegt (120).

Tabelle 4-21: Ergebnisse der RPSFTM-Methode zur Analyse des Gesamtüberlebens für die klinischen Zeitpunkte 15. März 2018 und 4. September 2018 für die WT-Population sowie für die NEOm-Subpopulation

Beschreibung	HR (95 %-KI)			
	WT-Population		NEoM-Subpopulation	
	Analysezeitpunkt			
	15. März 2018 (<i>konfirmatorische Analyse</i>)	4. September 2018 (<i>explorative Analyse</i>)	15. März 2018 (<i>konfirmatorische Analyse</i>)	4. September 2018 (<i>explorative Analyse</i>)
Unadjustiert	0,788 (0,636; 0,977)	0,824 (0,675; 1,006)	0,784 (0,618; 0,995)	0,829 (0,665; 1,034)
RPSFTM (100 % ^a)	0,719 (0,534; 0,968)	0,762 (0,576; 1,008)	0,722 (0,526; 0,992)	0,772 (0,569; 1,047)
RPSFTM mit Re- Zensierung (100 % ^b , *)	0,703 (0,511; 0,966)	0,738 (0,539; 1,009)	0,688 (0,478; 0,991)	0,722 (0,492; 1,060)

* Prozentsatz des Atezolizumab Effekts, der für die in den Behandlungsarm wechselnden Patienten aus dem Kontrollarm im RPSFTM beibehalten wird.

^a 95 % Bootstrap KI: WT-Population – Analysezeitpunkt 15Mar2018: (0,547; 0,967) und 04Sep2018: (0,583; 1,011); NEoM-Subpopulation – Analysezeitpunkt 15Mar2018: (0,535; 0,984) und Analysezeitpunkt 04Sep2018: (0,577; 1,047)

^b 95 % Bootstrap KI: WT-Population – Analysezeitpunkt 15Mar2018: (0,513; 0,945) und Analysezeitpunkt 04Sep2018: (0,537; 1,016); NEoM-Subpopulation – Analysezeitpunkt 15Mar2018: (0,499; 0,961) und Analysezeitpunkt 04Sep2018: (0,517; 1,039)

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NEoM: Nicht PD-L1 hoch exprimierend ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model; WT: Wildtyp

Für die WT-Population ergibt sich basierend auf dem konfirmatorischen Analysezeitpunkt vom 15. März 2018 ein unadjustiertes HR von 0,788 (95 %-KI: [0,636; 0,977]) in der Analyse nach dem ITT-Prinzip. Unter der Annahme, dass der Behandlungseffekt unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe ist – also, dass die Treatment Switcher gleichermaßen profitieren wie die zum Behandlungsarm randomisierten Patienten (100 % des Behandlungseffekts des Behandlungsarms werden für Wechsler auf Atezolizumab beibehalten) – unter Berücksichtigung des Wechsels vom Kontrollarm zum Behandlungsarm, verringert sich das HR auf 0,719 (95 %-KI: [0,534; 0,968]) bzw. auf 0,703 (95 %-KI: [0,511; 0,966]), wenn die Überlebenszeit künstlich zensiert wird. Statistische Signifikanz zum (lokalen) Niveau 0,05 wird in allen Fällen erreicht. Für die Patienten im Atezolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm entspricht das einer Verringerung des Risikos zu Versterben um 28,1 % bzw. 29,7 %. Auf Grundlage des explorativen Analysezeitpunkts vom 4. September 2018 verkleinert sich das RPSFTM-adjustierte HR ebenfalls im Vergleich zum unadjustierten Wert (unadjustiert: 0,824 (95 %-KI: [0,675; 1,006]), RPSFTM-adjustiert: 0,762 (95 %-KI: [0,576; 1,008]), RPSFTM-adjustiert mit Re-Zensierung: 0,738 (95 %-KI: [0,539; 1,009])).

Für die NEoM-Subpopulation ergeben sich ähnliche Ergebnisse. Basierend auf dem konfirmatorischen Analysezeitpunkt vom 15. März 2018 beträgt das unadjustierte HR 0,784

(95 %-KI: [0,618; 0,995]) und das RPSFTM-adjustierte HR 0,722 (95 %-KI: [0,526; 0,992]). Mit RPSFTM Re-Zensierung verringert sich das HR auf 0,688 (95 %-KI: [0,478; 0,991]). Hier wird ebenfalls statistische Signifikanz in allen Fällen erreicht. Bezüglich des explorativen Analysezeitpunkts vom 4. September 2018 verringert sich das RPSFTM-adjustierte HR ebenso im Vergleich zum unadjustierten HR (RPSFTM-unadjustiert: 0,829 (95 %-KI: [0,665; 1,034]), RPSFTM-adjustiert: 0,772 (95 %-KI: [0,569; 1,047]), RPSFTM-adjustiert mit Re-Zensierung: 0,722 (95 %-KI: [0,492; 1,060])).

Zusatzanalyse zu Bootstrap Konfidenzintervallen

Die RPSFTM-Analyse für das Gesamtüberleben zeigte ein HR von 0,719 (95 %-Bootstrap-KI: [0,547; 0,967]) für Atezolizumab gegenüber dem Kontrollarm für Patienten der WT-Population und ein HR von 0,722 (95 %-Bootstrap-KI: [0,535; 0,984]) für Patienten der NEoM-Subpopulation basierend auf dem Analysezeitpunkt vom 15. März 2018. Für den explorativen Analysezeitpunkt am 4. September 2018 ergibt sich ein HR von 0,762 (95 %-Bootstrap-KI: [0,583; 1,011]) für Atezolizumab gegenüber dem Kontrollarm für Patienten der WT-Population und ein HR von 0,772 (95 %-Bootstrap-KI: [0,577; 1,047]) für Patienten der NEoM-Population. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Analyse in Tabelle 4-21.

Zusatzanalyse zum unterschiedlichen Behandlungseffekt für die Wechsler

Unter der Annahme, dass der Effekt von Atezolizumab (Monotherapie) nach einer Progression kleiner ist als nach Randomisierung zum Behandlungsarm, verringert sich das HR nach Anwendung der RPSFTM-Methode im Vergleich zum unadjustierten Wert. Beispielsweise beträgt zum konfirmatorischen Analysezeitpunkt 15. März 2018 das unadjustierte HR 0,788 (95 %-KI: [0,636; 0,977]) für Patienten der WT-Population und das RPSFTM-adjustierte HR 0,735 (95 %-KI: [0,556; 0,970]), unter der Annahme, dass der Behandlungseffekt nach einer Progression 80 % von dem Behandlungseffekt bei Erstlinienbehandlung ist. Für Patienten der NEoM-Subpopulation beträgt das unadjustierte HR 0,784 (95 %-KI: [0,618; 0,995]) und das RPSFTM-adjustierte HR 0,736 (95 %-KI: [0,545; 0,993]), unter der gleichen Annahme, dass 80 % des Behandlungseffekts erhalten bleibt. Das RPSFTM-adjustierte HR wird umso kleiner je höher der Behandlungseffekt der Treatment Switching Patienten im Vergleich zu Patienten mit Erstlinienbehandlung angenommen wird.

Alle weiteren Sensitivitätsanalysen der primären RPSFTM-Analyse (ohne Re-Zensierung) zeigten ähnliche Ergebnisse (Tabelle Anhang-1 im Anhang 4-G). Die weiteren Sensitivitätsanalysen enthalten unterschiedliche Annahmen, wie viel Prozent des Behandlungseffekts relativ zum Behandlungsarm den Patienten nach dem Treatment Switching erhalten bleibt. Hierbei wurden Analysen für 60 %, 80 % und 120 % durchgeführt. Die zur Analyse verwendeten Quellcodes und daraus resultierenden Ergebnisse sind im Dokument Zusatzanalysen zu finden (121).

Zusatzanalyse Protokollversionen \geq v5

In Tabelle 4-22 werden die Ergebnisse des Cox-Modells für beide Populationen sowie beide Analysezeitpunkte für alle Patienten (sowohl Behandlungs- als auch Kontrollarm) dargestellt, die unter den Protokollversionen \geq v5 eingeschlossen wurden. Zusätzlich enthält Tabelle 4-22 auch die Analyse aller Patienten aus dem Behandlungsarm (Protokollversionen v1 - v8) sowie der Patienten aus dem Kontrollarm, die unter den Protokollversionen \geq v5 eingeschlossen wurden, da das Erlauben des Behandlungswechsels nur Einfluss auf die Patienten im Kontrollarm hat.

Tabelle 4-22: Ergebnisse des Cox-Modells für beide Populationen sowie beide Analysezeitpunkte

	WT-Population		NEoM-Subpopulation	
	Analysezeitpunkt			
	15. März 2018 (<i>confirmatorische Analyse</i>)	4. September 2018 (<i>explorative Analyse</i>)	15. März 2018 (<i>confirmatorische Analyse</i>)	4. September 2018 (<i>explorative Analyse</i>)
HR (95 %-KI) \geq v5 aus Behandlungs- und Kontrollarm	0,744 (0,358; 1,548)	0,714 (0,373; 1,368)	1,015 (0,460; 2,239)	0,808 (0,396; 1,646)
HR (95 %-KI) \geq v5 aus Kontrollarm und v1 - v8 aus Behandlungsarm	0,714 (0,414; 1,231)	0,752 (0,459; 1,235)	0,846 (0,459; 1,561)	0,850 (0,493; 1,463)
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NEoM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; WT: Wildtyp				

Die HR sind in allen Fällen bis auf einen kleiner als 1, was einem Behandlungsvorteil von Atezolizumab im Vergleich zur Kontrolle entspricht. Statistische Signifikanz wird aufgrund der geringen Fallzahl (siehe Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20) in keinem Fall erreicht. Für die WT-Population zeigt der Punktschätzer in allen Fällen ein kleineres HR als 1, was einem größeren Behandlungseffekt des Behandlungsarms entspricht. Allerdings sind die Konfidenzintervalle der HR aufgrund der geringeren Fallzahlen wesentlich weiter. Für die NEoM-Subpopulation ist der Trend aus der WT-Population – bis auf eine Ausnahme – ebenfalls ersichtlich.

Zusatzanalyse Folgetherapien

Ein weiterer Faktor, der die beobachteten Effekte bei Gesamtüberleben beeinflussen kann, sind nicht-Protokoll definierte Folgetherapien, welche nachfolgend für die WT-Population (sowie die NEoM-Subpopulation) für beide Behandlungsarme dargestellt werden (confirmatorischer Analysezeitpunkt 15. März 2018).

38,8 % (bzw. 38,9 %) der Patienten des Atezolizumab-Behandlungsarmes erhielten ein oder mehrere Therapieregime, während dies im Kontrollarm 39,3 % (bzw. 41,9 %) der Patienten waren. Zwei oder mehrere Therapieregime erhielten im Behandlungsarm 12,1 % (bzw. 12,8 %) und im Kontrollarm 8,7 % (bzw. 9,7 %) der jeweiligen Patienten. Drei oder mehrere Therapieregime wurden im Atezolizumab-Arm bei 3,5 % (bzw. 3,8 %) der Patienten und bei 1,7 % (bzw. 1,6 %) der Patienten des Kontrollarms zum Einsatz gebracht.

34 % (bzw. 34,5 %) der Patienten des Atezolizumab-Armes erhielten Chemotherapien, während dies im Vergleichsarm 23,1 % (bzw. 22,6 %) der Patienten waren. Mit Immuntherapien wurden 7,2 % (bzw. 7,3 %) der Patienten des Behandlungsarms und 19,2 % (bzw. 22,6 %) der Patienten des Kontrollarms therapiert. Zielgerichtete Therapien erhielten 11 % (bzw. 10,9 %) der Patienten des Behandlungsarms und 9,2 % (bzw. 9,7 %) der Patienten im Kontrollarm.

Pemetrexed war im Behandlungsarm das bei den Folgetherapien am häufigsten angewendete Chemotherapeutikum mit 19,7 % (bzw. 20,7 %) der Patienten, während dieses Medikament im Kontrollarm bei 9,6 % (bzw. 10,2 %) der Patienten verwendet wurde.

Bei immuntherapeutischen Folgetherapien handelte es sich im Behandlungsarm am häufigsten um Nivolumab bei 4,4 % (bzw. 4,6 %) der Patienten, während im Kontrollarm Nivolumab bei 17 % (bzw. 20,4 %) der Patienten zum Einsatz kam. Zielgerichtete Therapien im Atezolizumab-Arm erfolgten am häufigsten mit Bev bei 3,1 % (bzw. 3,5 %) der Patienten, während im Kontrollarm Nintedanib jeweils bei 2,6 % (bzw. 2,7 %) der Patienten angewendet wurde (vgl. Tabellen Anhang-2 und Anhang-3 im Anhang 4-G für eine detaillierte Darstellung der Anzahl und Art der Folgetherapien).

Die Aufstellung der Folgetherapieregime zeigt, dass zusätzlich zu der Treatment Switching-Rate von 40,6 % Patienten der WT-Population weitere 19,2 % der Patienten des Kontrollarms in ihrem späteren Behandlungsverlauf eine Krebsimmuntherapie erhalten haben (konfirmatorischer Analysezeitpunkt 15. März 2018). Die effektive Rate des Behandlungswechsels zu Krebsimmuntherapeutika liegt dementsprechend bei ca. 60 % und ist somit deutlich höher als in vergleichbaren Studien (87).

Fazit

Unabhängig vom relativen Behandlungseffekt und der Population zeigt sich, dass das mit der RPSFTM-Methode adjustierte HR in allen Fällen kleiner als das unadjustierte HR ausfällt und somit noch stärker zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab ausgeprägt ist. Diese Korrekturen für Treatment Switching zeigen einen konsistenten Vorteil im Gesamtüberleben für Atezolizumab gegenüber dem Kontrollarm. Die Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den unadjustierten Analysen nach dem ITT-Prinzip, zeigen aber einen größeren Vorteil für Atezolizumab.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben - RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
IMpower130	<p>PFS war einer der co-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 des IRF-beurteilten PFS der WT-Population <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 des IRF-beurteilten PFS der NEoM-Subpopulation <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 des Prüfarzt-beurteilten PFS der WT-Population • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 des Prüfarzt-beurteilten PFS der NEoM-Subpopulation <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1 Kriterien ausgewertet wurde. Der Wert von PFS wird sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Tumormessungen wurden zu Baseline, alle sechs Wochen bis Woche 48 und anschließend alle neun Wochen –unabhängig von Behandlungsunterbrechungen – vorgenommen. Die Messungen wurden eingestellt, sobald der erste Progress gemäß den RECIST-Kriterien v1.1 (oder der Verlust des klinischen Nutzens bei Patienten, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten), die Rücknahme der Einverständniserklärung, die Beendigung der Studie oder der Tod eintrat.</p> <p>Zensierung</p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung zensiert.</p> <p>Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analyse des PFS war für die WT-Population geplant. Zusätzlich wurde eine post-hoc Analyse für die NEoM-Subpopulation (siehe Abschnitt 4.2.5.2) durchgeführt.</p> <p>Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; ITT: Intention to Treat; NEM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TTE: Time-to-Event; WT: Wildtyp

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 progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower130	niedrig	ja*	ja	ja	ja	niedrig**
*: für das Prüfarzt-beurteilte PFS nein aufgrund der fehlenden Verblindung des Prüfarztes **: für das Prüfarzt-beurteilte PFS hoch aufgrund der fehlenden Verblindung des Prüfarztes ITT: Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Möglichkeit eines Behandlungswechsels im Vergleichsarm zu einer Atezolizumab-Monotherapie war nur nach Progress gegeben, weshalb dieser Aspekt der Verzerrung für den Endpunkt des PFS nicht relevant ist. Da das unabhängige Reviewkomitee zur Beurteilung des PFS laut Protokoll verblindet war, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für das Prüfarzt-beurteilte progressionsfreie Überleben kann aufgrund der fehlenden Verblindung des Prüfarztes eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, weshalb Letzteres als Sensitivitätsanalyse dargestellt wird.

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 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 - 15. März 2018 (confirmatorische Analyse)								
WT	PFS - IRF	456	332 (72,8)	7,2 [6,7;8,3]	229	178 (77,7)	6,5 [5,6;7,4]	0,75 [0,62;0,90], 0,0019
	PFS - Inv	456	350 (76,8)	7,0 [6,3;7,3]	229	199 (86,9)	5,5 [4,4;5,9]	0,64 [0,54;0,76], < 0,0001
NEoM	PFS - IRF	368	276 (75,0)	7,1 [6,4;8,2]	186	143 (76,9)	6,5 [5,5;7,9]	0,79 [0,64;0,96], 0,0204
	PFS - Inv	368	289 (78,5)	7,0 [6,4;7,4]	186	157 (84,4)	5,5 [4,4;5,9]	0,67 [0,55;0,82], < 0,0001
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a HR und KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet; der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Das Cox-Regressionsmodell für die NEoM-Population wurde nur nach Geschlecht stratifiziert.								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; Inv: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; PFS: Progressionsfreies Überleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; WT: Wildtyp								

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zur confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 für das vom IRF beurteilte PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90], p = 0,0019). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Das mediane PFS beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,2 Monate und im CnP-Arm 6,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit um 0,8 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Die Bewertung des PFS durch den Prüfarzt zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,0001). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 36 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Das mediane PFS beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,0 Monate und im CnP-Arm 5,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit um 1,5 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Für die NEoM-Subpopulation zeigt sich für das vom IRF beurteilte PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,96], p = 0,0204). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 %

unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Das mediane PFS beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,1 Monate und im CnP-Arm 6,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um 0,6 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Die Bewertung des PFS durch den Prüfarzt zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,55; 0,82], $p < 0,0001$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 33 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,0 Monate und im CnP-Arm 5,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit um 1,5 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Abbildung 12 bis Abbildung 15 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch das IRF bzw. den Prüfarzt, jeweils für beide Populationen, zur konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018.

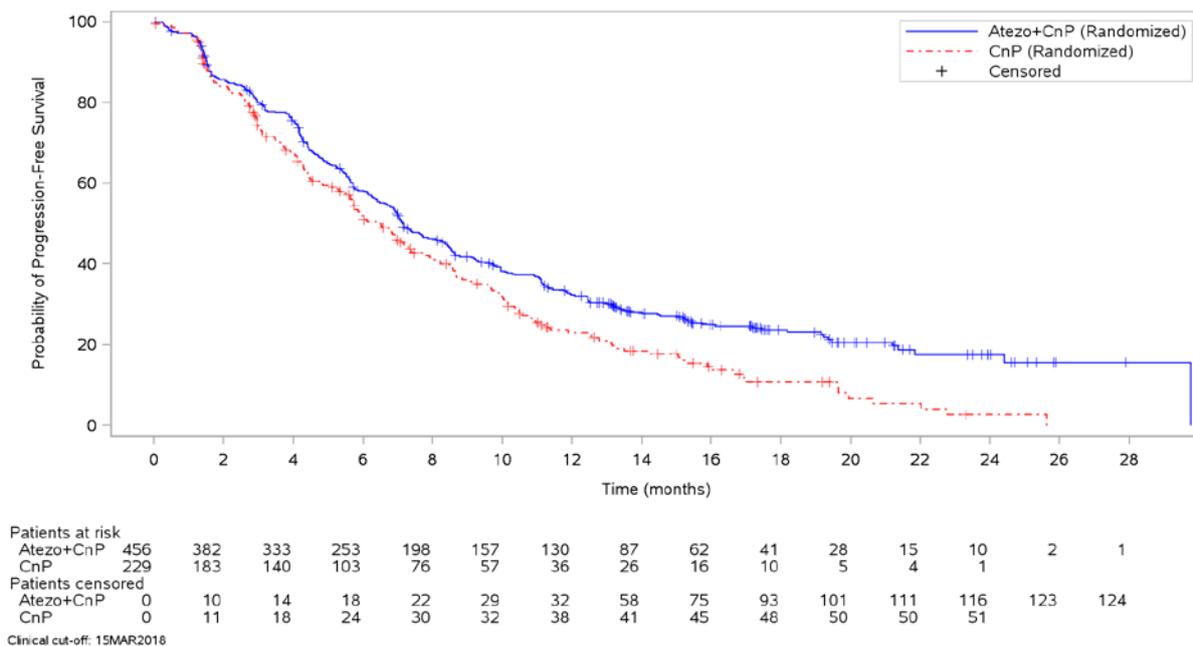


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des IRF) der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

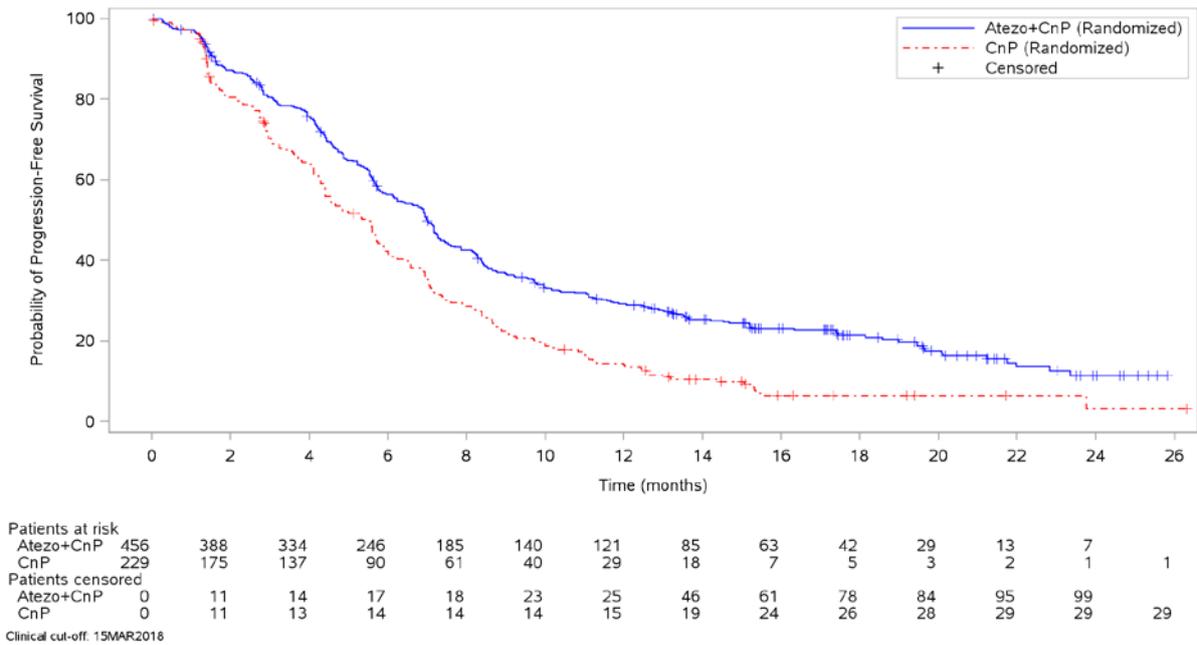


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des Prüfarztes) der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

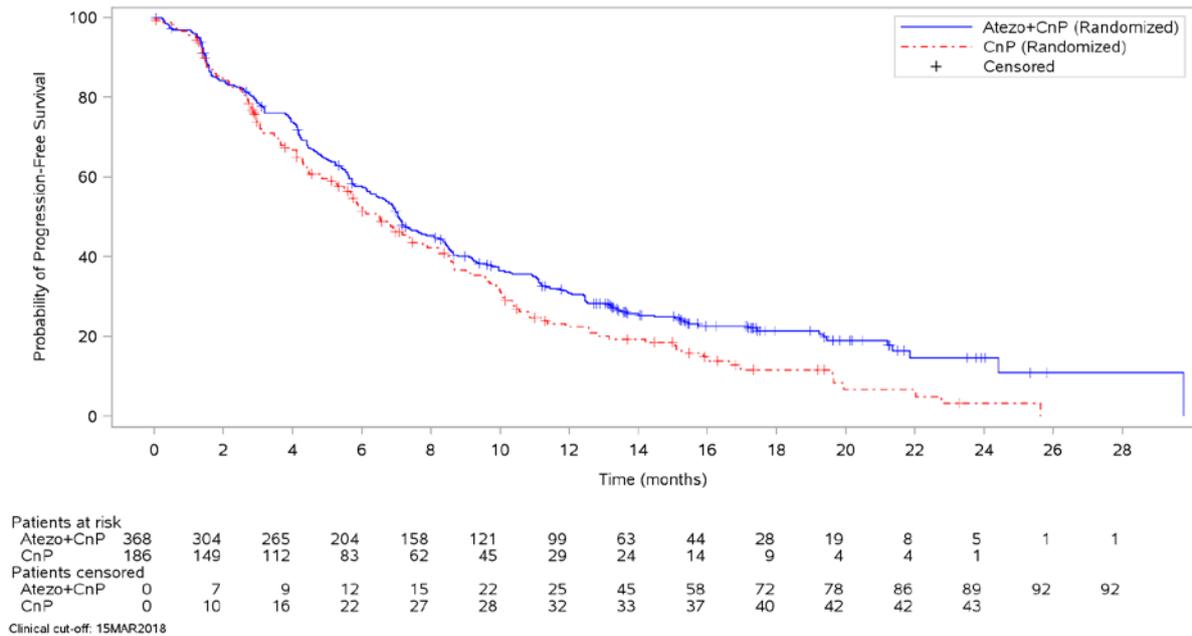


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des IRF) der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; confirmatorische Datenanalyse
15. März 2018

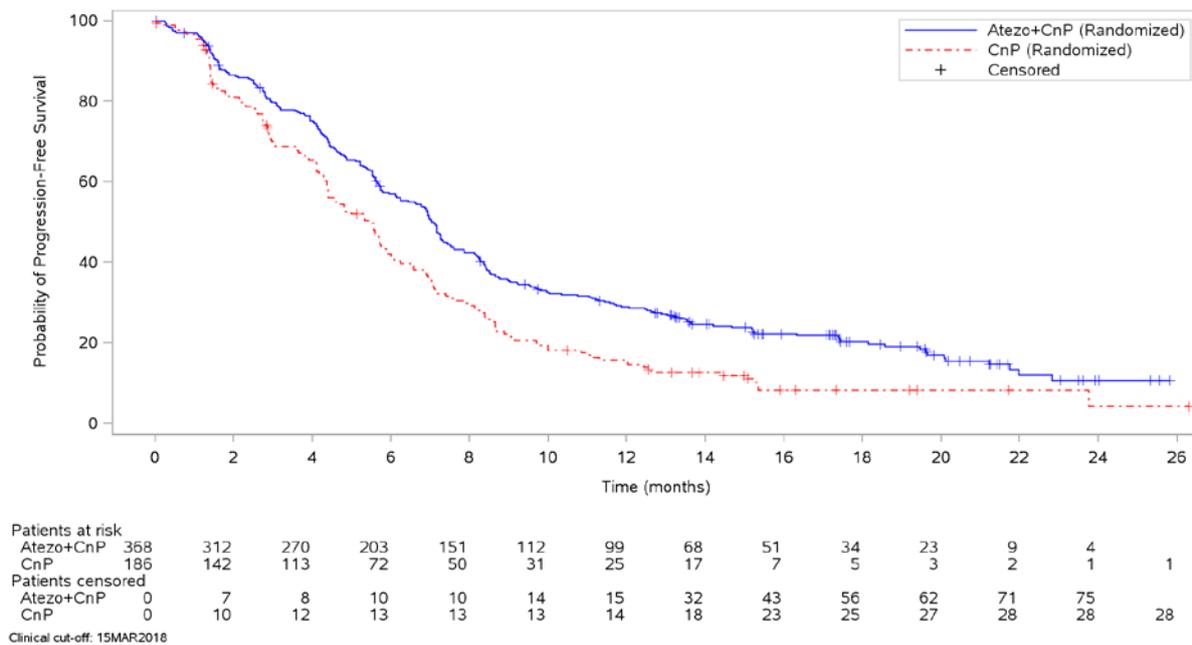


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (Beurteilung des Prüfärztes) der Studie IMpower130; NEM-Subpopulation; confirmatorische Datenanalyse
15. März 2018

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden (17, 122).

Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die Tumorprogression wurde mittels RECIST v1.1 bestimmt. Eine Beurteilung des Therapieansprechens bzw. einer Tumorprogression findet auch in der medizinischen Praxis in Deutschland über bildgebende Verfahren statt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 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 4-26: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
IMpower130	<p>Das Tumoransprechen wurde als unbestätigte objektive Ansprechrates (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR) erhoben. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates:</u> Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit CR oder PR.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der Inv ORR der WT-Population <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der Inv ORR der NEoM-Subpopulation

Instrumente und klinische Relevanz

Die Erhebung eines kompletten oder teilweisen Ansprechens erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1 Kriterien ausgewertet wurde. Eine Bestätigung des Ansprechens durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig. Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen und Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wurden als Non-Responder gewertet. Das Ansprechen des Tumors ist oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden, wie der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Erhebungszeitpunkte

Tumormessungen wurden zu Baseline, alle sechs Wochen bis Woche 48 und anschließend alle neun Wochen – unabhängig von Behandlungsunterbrechungen – vorgenommen. Messungen wurden eingestellt, sobald der erste Progress gemäß den RECIST-Kriterien v1.1 (oder der Verlust des klinischen Nutzens bei Patienten, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten), die Rücknahme der Einverständniserklärung, die Beendigung der Studie oder der Tod eintrat.

Analyse

Alle randomisierten Patienten der WT-Population bzw. NEM-Subpopulation, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die Beschreibung der durchgeführten Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Dauer des Ansprechens:

Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Messung eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) und Progression oder Tod durch jegliche Ursachen, je nachdem was zuerst eintrat.

Hauptanalyse

- Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der Inv DOR der WT-Population

Weitere Analysen

- Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der Inv DOR der NEM-Subpopulation

Instrumente und klinische Relevanz

Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1 Kriterien ausgewertet wurde. Die Dauer des Ansprechens ist oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden, wie dem Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Erhebungszeitpunkte

Tumormessungen wurden zu Baseline, alle sechs Wochen bis Woche 48 und anschließend alle neun Wochen – unabhängig von Behandlungsunterbrechungen – vorgenommen. Die Messungen wurden eingestellt, sobald der erste Progress gemäß den RECIST-Kriterien v1.1 (oder der Verlust des klinischen Nutzens bei Patienten, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten), die Rücknahme der Einverständniserklärung, die Beendigung der Studie oder der Tod eintrat.

Zensierung

Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor der Datenanalyse zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines CR oder PR keine Tumorbeurteilung erfolgte, wurde die DOR auf den Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens plus 1 Tag zensiert.

Analyse

Die Analyse zum DOR basierte auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation von Patienten der WT-Population bzw. NEM-Subpopulation mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR).

Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CR: Vollständiges Tumoransprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; Inv: Prüfarzt; NEM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PR: Partielles Tumoransprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTE: Time-to-Event; WT: Wildtyp

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower130	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie IMpower130 lag der Anteil an Patienten, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war, in beiden Behandlungsarmen, sowohl in der WT-Population als auch der NEM-Subpopulation, bei etwa 99 %.

Die Dauer des Ansprechens basiert auf einer Teilpopulation der Studie. Da die Selektion vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die Dauer des Ansprechens im

Zusammenhang mit der objektiven Ansprechrate betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Möglichkeit eines Behandlungswechsels für Patienten aus dem Vergleichsarm ist hier nicht relevant, da diese erst nach Progression gegeben war. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Prüfarztes kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Tumoransprechen wird somit als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen 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 objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt		
Popu- lation	Endpunkt/ Skala	CnP		CnP		RR ^b [95 %-KI], p-Wert ^d	OR ^c [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
		N ^a	n (%)	N ^a	n (%)			
IMpower130 - 15. März 2018 (confirmatorische Analyse)								
WT	ORR – Inv	452	272 (60,2)	227	93 (41,0)	1,47 [1,24;1,75], < 0,0001 rRR ^e : 0,68 [0,57;0,81]	2,18 [1,58;3,02]	0,19 [0,11;0,27]
NEoM	ORR – Inv	364	213 (58,5)	184	74 (40,2)	1,46 [1,20;1,77], 0,0002 rRR ^e : 0,69 [0,56;0,84]	2,09 [1,46;3,00]	0,18 [0,10;0,27]
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate besteht die Analysepopulation aus allen randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline.								
^b Unadjustierte Analyse; da es sich bei der objektiven Ansprechrate um ein positives Ereignis handelt, bedeutet ein RR > 1 einen Vorteil für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab gegenüber der Vergleichstherapie								
^c Logistisches Regressionsmodell mit Stratifizierungsfaktoren Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Im logistischen Regressionsmodell für die NEoM-Population wurde nur Geschlecht als Stratifizierungsfaktor verwendet								
^d Wald-Test								
^e Umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ARR: Absolute Risikoreduktion; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; Inv: Prüfarzt; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch exprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RR: Relatives Risiko; rRR: Reversiertes relatives Risiko; TC: Tumorzelle; WT: Wildtyp								

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zur confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 ein statistisch signifikanter Unterschied bei der objektiven

Ansprechrate zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (272 [60,2 %] vs. 93 [41,0 %]; RR [95 %-KI]: 1,47 [1,24; 1,75], $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu zeigen ist im Atezolizumab + CnP-Arm 47 % höher als im CnP-Arm.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (RR [95 %-KI]: 1,46 [1,20; 1,77], $p = 0,0002$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu zeigen ist im Atezolizumab + CnP-Arm 46 % höher als im CnP-Arm.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N ^a	n (%)	Median [95 %-KI]	N ^a	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^b
IMpower130 - 15. März 2018 (confirmatorische Analyse)								
WT	DOR - Inv	272	186 (68,4)	6,3 [5,6;8,0]	93	79 (84,9)	5,4 [3,9;5,8]	0,60 [0,46;0,79], 0,0002
NEoM	DOR - Inv	213	149 (70,0)	6,0 [5,6;7,9]	74	60 (81,1)	5,5 [4,1;6,0]	0,67 [0,49;0,91], 0,0106
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens besteht die Analysepopulation aus allen randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR).								
^b HR und KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet; der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Das Cox-Regressionsmodell für die NEM-Population wurde nur nach Geschlecht stratifiziert.								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; CR: Vollständiges Tumoransprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; Inv: Prüfarzt; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PR: Partielles Tumoransprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; WT: Wildtyp								

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zur confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Dauer des Ansprechens zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79], $p = 0,0002$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 40 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 6,3 Monate und im CnP-Arm 5,4 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens um 0,9 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,91], $p = 0,0106$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 33 % unter einer Therapie mit

Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 6,0 Monate und im CnP-Arm 5,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens um 0,5 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen die Kaplan-Meier-Plots der Dauer des Ansprechens für beide Populationen.

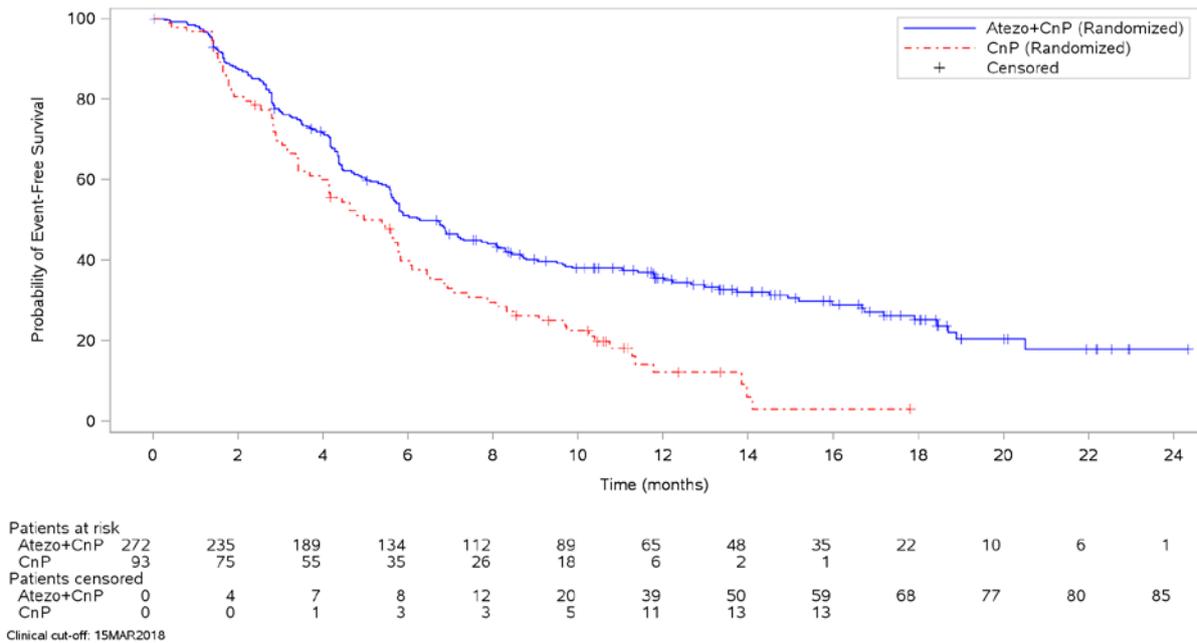


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (Tumorbeurteilung des Prüfarztes) der Studie IMpower130; WT-Population; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

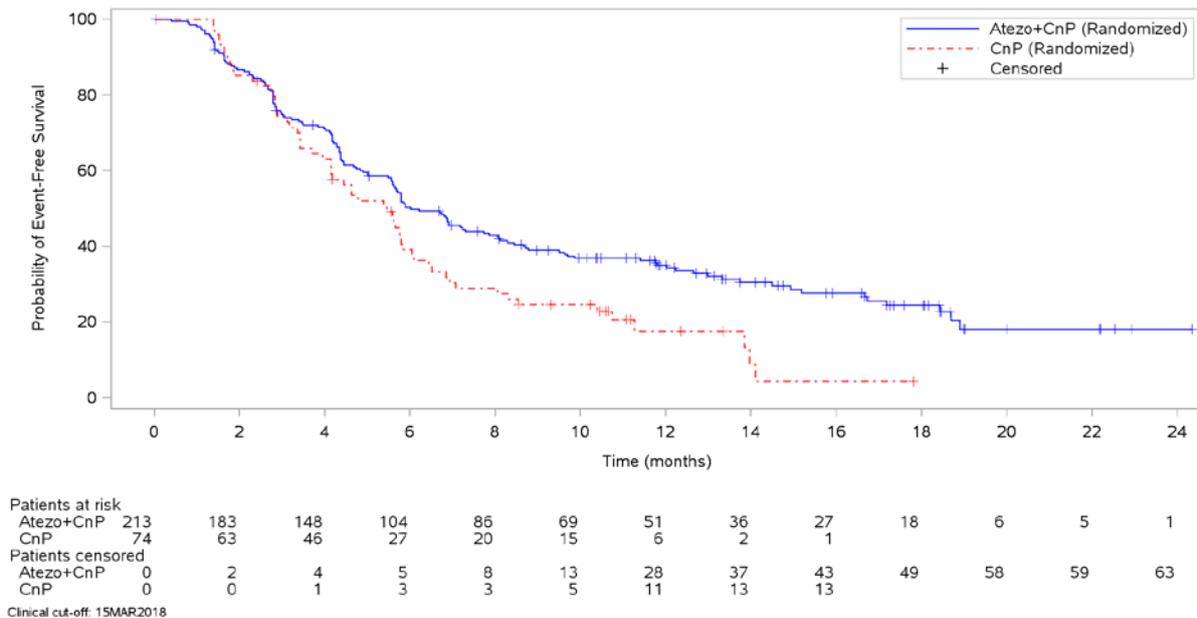


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (Tumorbeurteilung des Prüfarztes) der Studie IMpower130; NEoM-Subpopulation; konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte zum Tumoransprechen operationalisiert als objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden (17, 122).

Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST v1.1 evaluiert. Eine Beurteilung des Therapieansprechens bzw. einer Tumorprogression findet auch in der medizinischen Praxis in Deutschland über bildgebende Verfahren statt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Tumoransprechen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Symptomatik anhand der Items 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 4-30: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpower130	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-C30 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung in einer Symptomskala.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der WT-Population <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der NEM-Subpopulation <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Nausea und Vomiting) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Skalen, die aus mehreren Items bestehen, werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange $\leq 50\%$ der Items fehlen. Fehlen $> 50\%$ der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <p>Die folgenden Symptomskalen zählen hier zur Endpunktkategorie Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Nausea und Vomiting • Schmerz • Dyspnoe • Appetitlosigkeit • Schlaflosigkeit • Verstopfung • Diarrhoe • Finanzielle Schwierigkeiten^a <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten während der Induktionsphase vor jeder Studienbehandlung, während der Erhaltungsphase entsprechend dem Erhebungsplan der Tumorbewertungen und während des Follow-ups nach drei und sechs Monaten nach</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Progression bzw. Verlust des klinischen Nutzens ausgefüllt.</p> <p>Zensierung</p> <p>Für die Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten (12, 68, 69)</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die im Protokoll und statistischen Analyseplan präspezifizierten Regeln für die Analysepopulation und Zensierung wie oben beschrieben angewendet. Abweichend davon wurden im CSR Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Messung zensiert. Auch wurden bei den Kaplan-Meier-Analysen im CSR Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Baseline und nach Baseline keine Messung vorlag.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der WT-Population bzw. der NEoM-Subpopulation. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (40).</p> <p>Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
	<p>^a Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht berücksichtigt und dargestellt, da es auch nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen wird.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CSR: Studienbericht; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; NEoM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TTE: Time-to-Event; WT: Wildtyp</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower130	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers und der Möglichkeit des Behandlungswechsels im Vergleichsarm wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 insgesamt als hoch eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung für EORTC QLQ-C30

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der WT-Population die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlendem EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren im Atezolizumab + CnP-Arm über den Studienverlauf hinweg hoch. Über den gesamten Zeitraum lag die Rücklaufquote – bis auf eine Ausnahme zu Woche 120 – bei über 70 % (Tabelle 4-32). Im Vergleich dazu nahm die Rücklaufquote im CnP-Arm schon ziemlich früh ab und sank schon zu Woche 9 auf unter 70 %.

Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (WT-Population, konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018)

Zeitpunkt	Atezolizumab + CnP		CnP	
	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht-fehlender EORTC QLQ-C30-Bewertung n (%)	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht-fehlender EORTC QLQ-C30-Bewertung n (%)
Vor Krankheitsprogression				
Baseline	447	395 (88,4)	223	193 (86,5)
Woche 3	423	347 (82,0)	220	172 (78,2)
Woche 6	400	309 (77,2)	202	144 (71,3)
Woche 9	376	269 (71,5)	182	115 (63,2)
Woche 12	363	258 (71,1)	169	78 (46,2)

Woche 15	343	252 (73,5)	153	65 (42,5)
Woche 18	322	269 (83,5)	143	80 (55,9)
Woche 24	276	240 (87,0)	118	57 (48,3)
Woche 30	250	212 (84,8)	90	43 (47,8)
Woche 36	201	176 (87,6)	73	30 (41,1)
Woche 42	181	154 (85,1)	60	28 (46,7)
Woche 48	168	146 (86,9)	51	23 (45,1)
Woche 57	147	127 (86,4)	40	15 (37,5)
Woche 66	102	91 (89,2)	31	10 (32,3)
Woche 75	68	60 (88,2)	19	6 (31,6)
Woche 84	48	41 (85,4)	15	4 (26,7)
Woche 93	31	28 (90,3)	9	2 (22,2)
Woche 102	15	13 (86,7)	6	1 (16,7)
Woche 111	9	8 (88,9)	3	0 (0,0)
Woche 120	3	2 (66,7)	2	0 (0,0)
Woche 129	1	1 (100,0)	1	0 (0,0)

^a Anzahl an behandelten Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt den Fragebogen hätten ausfüllen können.
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; nab: Nanoparticle albumin bound; WT: Wildtyp

Vergleichbarkeit der Baseline-Werte

Zu Zyklus 1 (Baseline) waren die mittleren Werte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen jeweils vergleichbar.

Tabelle 4-33: Ausgangswerte zu Baseline für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP		
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N ^a	N ^b	MW (SD)	N ^a	N ^b	MW (SD)
IMpower130 - 15. März 2018 (confirmatorische Analyse)							
WT	Appetitlosigkeit	447	395	29,79 (33,40)	223	193	29,88 (32,45)
	Verstopfung	447	395	21,18 (29,73)	223	193	19,52 (27,52)
	Diarrhoe	447	395	6,24 (15,22)	223	193	8,12 (18,87)
	Dyspnoe (C30)	447	395	34,94 (31,60)	223	193	39,72 (30,61)
	Fatigue	447	395	40,25 (28,00)	223	193	42,95 (24,88)
	Nausea und Vomiting	447	395	9,24 (18,08)	223	193	10,36 (20,18)
	Schmerz	447	395	33,00 (31,71)	223	193	35,15 (31,10)
	Schlaflosigkeit	447	395	38,65 (34,70)	223	193	36,79 (32,45)
NEoM	Appetitlosigkeit	359	321	29,39 (33,10)	181	162	30,86 (33,76)

Verstopfung	359	321	21,39 (30,03)	181	162	20,16 (27,64)
Diarrhoe	359	321	5,61 (13,81)	181	162	9,05 (20,02)
Dyspnoe (C30)	359	321	34,37 (30,94)	181	162	39,51 (30,46)
Fatigue	359	321	40,22 (27,83)	181	162	43,00 (24,68)
Nausea und Vomiting	359	321	9,45 (18,51)	181	162	11,01 (20,95)
Schmerz	359	321	34,27 (31,94)	181	162	35,80 (31,21)
Schlaflosigkeit	359	321	38,63 (34,81)	181	162	37,04 (33,23)

^a Anzahl an Patienten in der Studie.

^b Anzahl an Patienten, die einen Wert zu Baseline aufweisen.

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; MW: Mittelwert; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: [N]icht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation]; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SD: Standardabweichung; WT: Wildtyp

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Cut-off	Endpunkt/Skala	Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungseffekt HR [95 %-KI], p-Wert ^a
		N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	
IMpower130 – 15. März 2018 (confirmatorische Analyse)								
WT	Appetitlosigkeit	456	196 (43,0)	5,1 [3,3;7,5]	229	87 (38,0)	7,3 [3,9;11,0]	1,07 [0,83;1,39], 0,5887
	Diarrhoe	456	179 (39,3)	5,6 [3,5;26,5]	229	81 (35,4)	7,3 [3,0;11,1]	0,93 [0,71;1,22], 0,6092
	Dyspnoe (C30)	456	194 (42,5)	4,2 [3,0;7,5]	229	86 (37,6)	5,7 [2,8;11,3]	1,03 [0,80;1,33], 0,8162
	Fatigue	456	265 (58,1)	1,7 [1,5;2,2]	229	132 (57,6)	1,7 [1,4;2,1]	0,92 [0,74;1,14], 0,4514
	Schlaflosigkeit	456	164 (36,0)	11,6 [5,8;NE]	229	74 (32,3)	8,5 [5,6;NE]	0,95 [0,72;1,26], 0,7473
	Schmerz	456	202 (44,3)	5,7 [4,4;7,5]	229	90 (39,3)	5,9 [3,1;11,1]	0,89 [0,69;1,15], 0,3642
	Nausea und Vomiting	456	209 (45,8)	3,3 [2,6;5,6]	229	99 (43,2)	3,5 [2,4;5,6]	0,92 [0,72;1,17], 0,4821
	Verstopfung	456	206 (45,2)	3,7 [2,5;5,8]	229	91 (39,7)	4,9 [2,5;11,1]	1,02 [0,80;1,31], 0,8697

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)								
NEoM	Appetitlosigkeit	368	163 (44,3)	4,2 [3,0;7,2]	186	69 (37,1)	7,7 [5,0;12,1]	1,18 [0,89;1,57], 0,2463
	Diarrhoe	368	143 (38,9)	5,7 [3,5;26,5]	186	72 (38,7)	7,3 [2,8;11,0]	0,86 [0,65;1,15], 0,3169
	Dyspnoe (C30)	368	162 (44,0)	4,0 [2,8;7,2]	186	72 (38,7)	6,1 [2,9;11,3]	1,07 [0,81;1,41], 0,6533
	Fatigue	368	218 (59,2)	1,7 [1,4;2,2]	186	110 (59,1)	1,7 [1,4;2,2]	0,99 [0,78;1,25], 0,9139
	Schlaflosigkeit	368	130 (35,3)	12,7 [5,8;NE]	186	63 (33,9)	8,5 [3,5;NE]	0,90 [0,66;1,22], 0,4810
	Schmerz	368	167 (45,4)	6,0 [4,4;8,4]	186	72 (38,7)	6,0 [3,6;11,4]	0,97 [0,73;1,28], 0,8218
	Nausea und Vomiting	368	170 (46,2)	3,1 [2,5;6,8]	186	80 (43,0)	3,9 [2,5;6,9]	0,95 [0,73;1,25], 0,7332
	Verstopfung	368	169 (45,9)	3,7 [2,4;5,8]	186	78 (41,9)	4,1 [2,4;10,1]	1,00 [0,76;1,31], 0,9821
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a HR und KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet; der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Das Cox-Regressionsmodell für die NEoM-Population wurde nur nach Geschlecht stratifiziert.								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; WT: Wildtyp								

Sowohl in der WT-Population als auch in der NEoM-Subpopulation wurde in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots befinden sich in Anhang 4-G.

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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). Die zur Dokumentation der Symptomatik herangezogenen Einzelskalen (Fatigue, Schmerz, Nausea und Vomiting, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe) betreffen sämtliche Symptome, die auch in der alltäglichen Versorgungspraxis eine wichtige Rolle bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs spielen.

Da für die zugrundeliegende Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
IMpower130	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung in einer Skala.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der WT-Population <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der NEM-Subpopulation <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet 13 Fragen bezüglich lungenkrebsassoziierter Symptome (Dyspnoe [drei Fragen], Husten, Bluthusten, Schmerzen [Brust], Schmerzen [Arm oder Schulter] und Schmerzen [andere]) und therapiebedingter Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie). Skalen, die aus mehreren Items bestehen werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange $\leq 50\%$ der Items fehlen. Fehlen $> 50\%$ der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Husten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Bluthusten • Schmerzen (Brust) • Schmerzen (Arm oder Schulter) • Schmerzen (andere) • Mundschmerzen • Schluckbeschwerden • Periphere Neuropathie • Alopezie <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde von den Patienten während der Induktionsphase vor jeder Studienbehandlung, während der Erhaltungsphase entsprechend dem Erhebungsplan der Tumorbewertungen und während des Follow-ups nach drei und sechs Monaten nach Progression bzw. Verlust des klinischen Nutzens ausgefüllt.</p> <p>Zensierung</p> <p>Für die Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten (12, 68, 69).</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die im Protokoll und im SAP präspezifizierten Regeln für die Analysepopulation und Zensierung wie oben beschrieben angewendet. Abweichend davon wurden im CSR Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Messung zensiert. Auch wurden bei den Kaplan-Meier-Analysen im CSR Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Baseline und nach Baseline keine Messung vorlag.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der WT-Population bzw. der NEM-Subpopulation. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (40).</p> <p>Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
	<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CSR: Studienbericht; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ITT: Intention to Treat; MID: Minimal important difference; NEM: <u>N</u>icht PD-L1 hoch <u>e</u>xprimierende Patienten <u>o</u>hne EGFR-<u>M</u>utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SAP: Statistischer Analyseplan; TTE: Time-to-Event; WT: Wildtyp</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower130	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers und der Möglichkeit des Behandlungswechsels im Vergleichsarm wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 insgesamt als hoch eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung für EORTC QLQ-LC13

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der WT-Population die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlendem EORTC QLQ-LC13 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren im Atezolizumab + CnP-Arm über den Studienverlauf hinweg hoch. Über den gesamten Zeitraum lag die Rücklaufquote – bis auf wenige Ausnahmen zu Woche 9, 12 und 120 – bei über 70 % (Tabelle 4-37). Im Vergleich dazu nahm die Rücklaufquote im CnP-Arm schon ziemlich früh ab und sank schon zu Woche 6 auf unter 70 %.

Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 (WT-Population, konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018)

Zeitpunkt	Atezolizumab + CnP		CnP	
	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht- fehlender EORTC QLQ-LC13- Bewertung n (%)	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht- fehlender EORTC QLQ-LC13- Bewertung n (%)
Vor Krankheitsprogression				
Baseline	447	381 (85,2)	223	189 (84,8)
Woche 3	423	323 (76,4)	220	167 (75,9)
Woche 6	400	299 (74,8)	202	138 (68,3)
Woche 9	376	262 (69,7)	182	114 (62,6)
Woche 12	363	251 (69,1)	169	77 (45,6)
Woche 15	343	248 (72,3)	153	62 (40,5)
Woche 18	322	264 (82,0)	143	79 (55,2)
Woche 24	276	239 (86,6)	118	56 (47,5)
Woche 30	250	211 (84,4)	90	43 (47,8)
Woche 36	201	176 (87,6)	73	30 (41,1)
Woche 42	181	154 (85,1)	60	28 (46,7)
Woche 48	168	146 (86,9)	51	23 (45,1)
Woche 57	147	127 (86,4)	40	15 (37,5)
Woche 66	102	91 (89,2)	31	10 (32,3)
Woche 75	68	60 (88,2)	19	6 (31,6)
Woche 84	48	41 (85,4)	15	4 (26,7)
Woche 93	31	28 (90,3)	9	2 (22,2)
Woche 102	15	13 (86,7)	6	1 (16,7)
Woche 111	9	8 (88,9)	3	0 (0,0)
Woche 120	3	2 (66,7)	2	0 (0,0)
Woche 129	1	1 (100,0)	1	0 (0,0)
^a Anzahl an behandelten Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt den Fragebogen hätten ausfüllen können. CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; nab: Nanoparticle albumin bound; WT: Wildtyp				

Vergleichbarkeit der Baseline-Werte

Zu Baseline waren die mittleren Werte der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zwischen den Behandlungsarmen jeweils vergleichbar.

Tabelle 4-38: Ausgangswerte zu Baseline für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP		
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N ^a	N ^b	MW (SD)	N ^a	N ^b	MW (SD)
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)							
WT	Alopezie	447	381	8,92 (25,06)	223	189	10,58 (27,39)
	Husten	447	381	41,21 (29,85)	223	189	41,27 (26,88)
	Schluckbeschwerden	447	381	6,91 (16,81)	223	189	7,76 (19,10)
	Dyspnoe (LC13)	447	381	28,93 (25,75)	223	189	29,69 (22,89)
	Bluthusten	447	381	3,94 (13,65)	223	189	4,59 (14,26)
	Schmerzen (Arm oder Schulter)	447	381	21,87 (30,78)	223	189	21,34 (29,73)
	Schmerzen (Brust)	447	381	19,60 (27,59)	223	189	17,64 (25,62)
	Periphere Neuropathie	447	381	10,32 (20,90)	223	189	12,17 (22,78)
	Schmerzen (andere)	447	381	28,78 (31,76)	223	189	29,81 (32,24)
	Mundschmerzen	447	381	3,76 (14,32)	223	189	3,88 (14,06)
NEoM	Alopezie	359	309	8,63 (24,86)	181	158	8,86 (25,07)
	Husten	359	309	40,99 (30,55)	181	158	41,77 (27,37)
	Schluckbeschwerden	359	309	6,80 (16,57)	181	158	7,81 (19,25)
	Dyspnoe (LC13)	359	309	29,31 (26,08)	181	158	29,18 (23,14)
	Bluthusten	359	309	3,45 (12,70)	181	158	4,43 (14,62)
	Schmerzen (Arm oder Schulter)	359	309	21,90 (31,30)	181	158	21,73 (30,78)
	Schmerzen (Brust)	359	309	19,63 (27,97)	181	158	17,72 (25,70)
	Periphere Neuropathie	359	309	10,57 (20,71)	181	158	11,81 (22,91)
	Schmerzen (andere)	359	309	29,99 (32,67)	181	158	30,17 (31,65)
	Mundschmerzen	359	309	3,13 (13,47)	181	158	4,01 (14,26)
^a Anzahl an Patienten in der Studie.							
^b Anzahl an Patienten, die einen Wert zu Baseline aufweisen.							
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; MW: Mittelwert; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SD: Standardabweichung; WT: Wildtyp							

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) anhand des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)								
WT	Alopezie	456	309 (67,8)	1,0 [0,9;1,1]	229	145 (63,3)	0,9 [0,8;1,0]	0,92 [0,75;1,13], 0,4376
	Bluthusten	456	52 (11,4)	NE [NE;NE]	229	23 (10,0)	NE [NE;NE]	0,89 [0,54;1,46], 0,6444
	Dyspnoe (LC13)	456	235 (51,5)	2,3 [2,1;2,9]	229	114 (49,8)	2,1 [1,5;2,9]	0,86 [0,68;1,08], 0,1944
	Husten	456	149 (32,7)	15,4 [11,0;NE]	229	58 (25,3)	23,5 [15,3;NE]	1,16 [0,85;1,58], 0,3538
	Mundschmerzen	456	157 (34,4)	12,8 [7,5;19,1]	229	60 (26,2)	15,5 [9,7;NE]	1,18 [0,88;1,60], 0,2732
	Periphere Neuropathie	456	229 (50,2)	3,5 [3,0;3,9]	229	110 (48,0)	2,7 [2,4;3,3]	0,85 [0,67;1,07], 0,1604
	Schluckbeschwerden	456	120 (26,3)	NE [15,4;NE]	229	44 (19,2)	NE [15,5;NE]	1,24 [0,87;1,75], 0,2308
	Schmerzen (andere)	456	171 (37,5)	7,2 [5,7;11,1]	229	91 (39,7)	5,7 [3,1;9,6]	0,75 [0,57;0,97], 0,0256
	Schmerzen (Arm oder Schulter)	456	159 (34,9)	8,8 [7,0;13,6]	229	67 (29,3)	9,7 [6,9;24,4]	1,02 [0,77;1,36], 0,8808
	Schmerzen (Brust)	456	147 (32,2)	19,1 [9,8;NE]	229	65 (28,4)	15,2 [9,9;19,6]	0,98 [0,73;1,32], 0,8929
NEoM	Alopezie	368	250 (67,9)	1,0 [0,9;1,1]	186	125 (67,2)	0,9 [0,8;1,0]	0,85 [0,68;1,07], 0,1604
	Bluthusten	368	35 (9,5)	NE [NE;NE]	186	19 (10,2)	NE [NE;NE]	0,79 [0,45;1,38], 0,3994
	Dyspnoe (LC13)	368	189 (51,4)	2,4 [2,1;3,2]	186	96 (51,6)	2,1 [1,5;3,1]	0,84 [0,66;1,09], 0,1866
	Husten	368	123 (33,4)	15,3 [10,0;NE]	186	48 (25,8)	23,5 [15,3;NE]	1,20 [0,85;1,69], 0,2937
	Mundschmerzen	368	127 (34,5)	12,8 [8,2;19,1]	186	49 (26,3)	NE [9,9;NE]	1,22 [0,87;1,70], 0,2418
	Periphere Neuropathie	368	181 (49,2)	3,5 [3,0;4,0]	186	91 (48,9)	2,8 [2,4;3,4]	0,82 [0,64;1,06], 0,1287
	Schluckbeschwerden	368	96 (26,1)	23,0 [15,4;NE]	186	34 (18,3)	NE [NE;NE]	1,32 [0,89;1,95], 0,1683
	Schmerzen (andere)	368	139 (37,8)	7,2 [5,5;11,1]	186	71 (38,2)	6,9 [3,4;12,3]	0,84 [0,63;1,12], 0,2268
	Schmerzen (Arm oder Schulter)	368	133 (36,1)	8,4 [6,9;12,9]	186	56 (30,1)	9,7 [6,9;24,4]	1,02 [0,74;1,39], 0,9245

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)								
	Schmerzen (Brust)	368	118 (32,1)	19,1 [9,3;NE]	186	53 (28,5)	15,2 [6,7;NE]	0,99 [0,71;1,37], 0,9432
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a HR und KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet; der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Das Cox-Regressionsmodell für die NEM-Population wurde nur nach Geschlecht stratifiziert.								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 3; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; NEM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; WT: Wildtyp								

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 0,97], $p = 0,0256$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,2 Monate und im CnP-Arm 5,7 Monate.

In allen anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und in der NEM-Subpopulation wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots befinden sich in Anhang 4-G.

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung von Symptomen speziell bei Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten (41). Er umfasst die typischen mit Lungenkrebs assoziierten Symptome und möglicherweise auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen. Die Erhebung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Indikation NSCLC ist etablierte Praxis (42, 43).

Da für die zugrundeliegende Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Subjektiver 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 4-40: Operationalisierung von subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
IMpower130	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EQ-5D waren explorative Endpunkte in der Studie. Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung des Wertes auf der Analogskala.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der WT-Population <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der NEoM-Subpopulation <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der EuroQoL-Group entwickelt wurde. Die EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand derer die Patienten ihren subjektiven Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala angeben können. Die Skala reicht von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) Punkte.</p> <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde von den Patienten während der Induktionsphase vor jeder Studienbehandlung, während der Erhaltungsphase entsprechend dem Erhebungsplan der Tumorbewertungen und während des Follow-ups nach drei und sechs Monaten nach Progression bzw. Verlust des klinischen Nutzens ausgefüllt.</p>

Studie	Operationalisierung
<p>Zensierung</p> <p>Für die Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten (12, 68, 69).</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der WT-Population bzw. der NEoM-Subpopulation. Dabei wurde ein Patient als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (40).</p> <p>Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>	
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ITT: Intention to Treat; MID: Minimal important difference; NEoM: <u>N</u>icht PD-L1 hoch <u>e</u>xprimierende Patienten <u>o</u>hne EGFR-<u>M</u>utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1 TTE: Time-to-Event; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp</p>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower130	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers und der Möglichkeit des Behandlungswechsels im Vergleichsarm wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS insgesamt als hoch eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung für EQ-5D VAS

Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der WT-Population die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlender EQ-5D VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten waren im Atezolizumab + CnP-Arm über den Studienverlauf hinweg hoch. Über den gesamten Zeitraum lag die Rücklaufquote – bis auf wenige Ausnahmen zu Woche 9, 12 und 120 – bei über 70 % (Tabelle 4-42). Im Vergleich dazu nahm die Rücklaufquote im CnP-Arm schon ziemlich früh ab und sank schon zu Woche 6 auf unter 70 %.

Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS (WT-Population, konfirmatorische Datenanalyse 15. März 2018)

Zeitpunkt	Atezolizumab + CnP		CnP	
	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht-fehlender EQ-5D VAS-Bewertung n (%)	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht-fehlender EQ-5D VAS-Bewertung n (%)
Vor Krankheitsprogression				
Baseline	447	379 (84,8)	223	188 (84,3)
Woche 3	423	322 (76,1)	220	167 (75,9)
Woche 6	400	299 (74,8)	202	138 (68,3)
Woche 9	376	261 (69,4)	182	114 (62,6)
Woche 12	363	250 (68,9)	169	77 (45,6)
Woche 15	343	248 (72,3)	153	62 (40,5)
Woche 18	322	264 (82,0)	143	79 (55,2)
Woche 24	276	239 (86,6)	118	56 (47,5)
Woche 30	250	211 (84,4)	90	43 (47,8)
Woche 36	201	176 (87,6)	73	30 (41,1)
Woche 42	181	154 (85,1)	60	28 (46,7)
Woche 48	168	146 (86,9)	51	23 (45,1)
Woche 57	147	126 (85,7)	40	15 (37,5)
Woche 66	102	91 (89,2)	31	10 (32,3)
Woche 75	68	60 (88,2)	19	6 (31,6)
Woche 84	48	41 (85,4)	15	4 (26,7)
Woche 93	31	28 (90,3)	9	2 (22,2)

Zeitpunkt	Atezolizumab + CnP		CnP	
	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht- fehlender EQ-5D VAS- Bewertung n (%)	Patienten in der Studie N ^a	Patienten mit nicht- fehlender EQ-5D VAS-Bewertung n (%)
Vor Krankheitsprogression				
Woche 102	15	13 (86,7)	6	1 (16,7)
Woche 111	9	8 (88,9)	3	0 (0,0)
Woche 120	3	2 (66,7)	2	0 (0,0)
Woche 129	1	1 (100,0)	1	0 (0,0)
^a Anzahl an behandelten Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt den Fragebogen hätten ausfüllen können. CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; nab: Nanoparticle albumin bound; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp				

Vergleichbarkeit der Baseline-Werte

Zu Baseline waren die mittleren Werte der EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsarmen jeweils vergleichbar.

Tabelle 4-43: Ausgangswerte zu Baseline für subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP		
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N ^a	N ^b	MW (SD)	N ^a	N ^b	MW (SD)
IMpower130 - 15. März 2018 (confirmatorische Analyse)							
WT	EQ-5D VAS	447	379	68,01 (20,58)	223	188	67,40 (20,15)
NEoM	EQ-5D VAS	359	307	67,87 (20,59)	181	157	67,71 (19,63)
^a Anzahl an Patienten in der Studie. ^b Anzahl an Patienten, die einen Wert zu Baseline aufweisen. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; MW: Mittelwert; nab: ; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp							

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für subjektiver Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte) anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 - 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)								
WT	EQ-5D VAS	456	214 (46,9)	3,1 [2,6;3,8]	229	94 (41,0)	2,5 [2,1;5,4]	0,97 [0,76;1,25], 0,8258
NEoM	EQ-5D VAS	368	172 (46,7)	3,2 [2,6;4,4]	186	80 (43,0)	2,6 [2,1;5,4]	0,95 [0,72;1,24], 0,6830
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a HR und KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet; der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Das Cox-Regressionsmodell für die NEoM-Population wurde nur nach Geschlecht stratifiziert.								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TC: Tumorzelle; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp								

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte der EQ-5D VAS wurde sowohl in der WT-Population als auch in der NEoM-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots befinden sich in Anhang 4-G.

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung und dem Gesamtüberleben ermöglicht (53–55). Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität, deren Erfassung und Kontrolle im Verlauf einer Erkrankung auch im Behandlungsalltag eine äußerst wichtige Rolle spielt.

Da für die zugrundeliegende Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 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 4-45: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMpower130	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-C30 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten (unbestätigten) Verschlechterung in einer Funktionsskala.</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der WT-Population <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der NEoM-Subpopulation <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Nausea und Vomiting) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Skalen, die aus mehreren Items bestehen werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange $\leq 50\%$ der Items fehlen. Fehlen $> 50\%$ der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Rollenfunktion

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten während der Induktionsphase vor jeder Studienbehandlung, während der Erhaltungsphase entsprechend dem Erhebungsplan der Tumorbewertungen und während des Follow-ups nach drei und sechs Monaten nach Progression bzw. Verlust des klinischen Nutzens ausgefüllt.</p> <p>Zensierung</p> <p>Für die Analysen und die Kaplan-Meier-Plots wurden Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, einen Tag nach der Randomisierung zensiert, unabhängig davon ob nach Baseline Messungen vorlagen. Patienten, bei denen nach Baseline keine Messung vorlag, wurden einen Tag nach der Randomisierung zensiert. Patienten mit Baseline-Messung, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten und am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem sie nachweislich keine Verschlechterung zum Ausgangswert hatten (12, 68, 69).</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die im Protokoll und statistischen Analyseplan präspezifizierten Regeln für die Analysepopulation und Zensierung wie oben beschrieben angewendet. Abweichend davon wurden im CSR Patienten, bei denen zu Baseline keine Messung vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Messung zensiert. Auch wurden bei den Kaplan-Meier-Analysen im CSR Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Baseline und nach Baseline keine Messung vorlag.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der WT--Population bzw. der NEoM-Subpopulation. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Funktionsskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (40).</p> <p>Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CSR: Studienbericht; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to Treat; MID: Minimal important difference; NEoM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1 TTE: Time-to-Event; WT: Wildtyp</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower130	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers und der Möglichkeit des Behandlungswechsels im Vergleichsarm wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 insgesamt als hoch eingestuft.

Anteil der Patienten mit Bewertung für EORTC QLQ-C30

Die Diskussion zur Rücklaufquote findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

Vergleichbarkeit der Baseline-Werte

Zu Baseline waren die mittleren Werte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen jeweils vergleichbar.

Tabelle 4-47: Ausgangswerte zu Baseline für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP		
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N ^a	N ^b	MW (SD)	N ^a	N ^b	MW (SD)
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)							
WT	Emotionale Funktion	447	395	69,01 (24,26)	223	193	67,06 (23,44)
	Globaler Gesundheitsstatus	447	395	59,51 (24,47)	223	193	56,78 (22,46)
	Kognitive Funktion	447	395	83,67 (21,07)	223	193	81,09 (22,19)
	Körperliche Funktion	447	395	71,88 (23,80)	223	193	70,36 (22,70)
	Rollenfunktion	447	395	64,05 (32,48)	223	193	61,74 (31,32)
	Soziale Funktion	447	395	72,49 (28,35)	223	193	71,33 (27,08)
NEoM	Emotionale Funktion	359	321	69,68 (23,74)	181	162	67,08 (23,38)
	Globaler Gesundheitsstatus	359	321	59,40 (24,68)	181	162	55,61 (22,05)
	Kognitive Funktion	359	321	83,44 (21,20)	181	162	80,86 (22,08)

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP		
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N ^a	N ^b	MW (SD)	N ^a	N ^b	MW (SD)
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)							
	Körperliche Funktion	359	321	71,88 (23,75)	181	162	69,79 (22,93)
	Rollenfunktion	359	321	64,17 (32,42)	181	162	61,52 (31,92)
	Soziale Funktion	359	321	73,10 (28,05)	181	162	70,88 (26,75)
^a Anzahl an Patienten in der Studie. ^b Anzahl an Patienten, die einen Wert zu Baseline aufweisen. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; MW: Mittelwert; nab: Nanoparticle albumin bound; N _{NEoM} : Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR- Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SD: Standardabweichung; WT: Wildtyp							

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert ^a
IMpower130 - 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)								
WT	Emotionale Funktion	456	148 (32,5)	19,1 [9,7;NE]	229	57 (24,9)	NE [11,0;NE]	1,09 [0,80;1,48], 0,5985
	Globaler Gesundheitsstatus	456	234 (51,3)	2,8 [2,2;3,3]	229	100 (43,7)	2,9 [2,1;4,4]	1,09 [0,86;1,38], 0,4973
	Kognitive Funktion	456	215 (47,1)	4,2 [3,3;5,6]	229	99 (43,2)	4,0 [2,8;5,9]	0,95 [0,75;1,21], 0,6864
	Körperliche Funktion	456	220 (48,2)	2,9 [2,3;4,1]	229	106 (46,3)	2,4 [2,1;4,9]	0,90 [0,71;1,13], 0,3601
	Rollenfunktion	456	238 (52,2)	2,4 [2,2;2,8]	229	116 (50,7)	1,9 [1,5;2,4]	0,85 [0,68;1,07], 0,1695
	Soziale Funktion	456	251 (55,0)	2,1 [1,7;2,6]	229	123 (53,7)	1,7 [1,4;2,2]	0,84 [0,68;1,05], 0,1329
NEoM	Emotionale Funktion	368	126 (34,2)	17,3 [8,2;21,5]	186	45 (24,2)	NE [11,0;NE]	1,24 [0,88;1,75], 0,2145
	Globaler Gesundheitsstatus	368	196 (53,3)	2,6 [2,2;3,3]	186	83 (44,6)	3,3 [2,2;5,9]	1,17 [0,90;1,52], 0,2326
	Kognitive Funktion	368	171 (46,5)	4,2 [3,3;6,9]	186	85 (45,7)	3,9 [2,8;5,9]	0,91 [0,70;1,18], 0,4783

Studie - Cut-off	Endpunkt/Skala	Atezolizumab + CnP			CnP			Behandlungs- effekt HR [95 %-KI], p-Wert ^a
		N	n (%)	Median [95 %-KI]	N	n (%)	Median [95 %-KI]	
IMpower130 - 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)								
	Körperliche Funktion	368	178 (48,4)	2,8 [2,2;4,2]	186	87 (46,8)	2,6 [2,1;5,8]	0,93 [0,72;1,21], 0,6010
	Rollenfunktion	368	196 (53,3)	2,4 [2,2;3,1]	186	97 (52,2)	2,1 [1,5;2,6]	0,89 [0,70;1,14], 0,3600
	Soziale Funktion	368	209 (56,8)	2,1 [1,6;2,4]	186	104 (55,9)	1,7 [1,4;2,4]	0,90 [0,70;1,14], 0,3727
GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT-Population								
^a HR und KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet; der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und PD-L1-Expression nach IHC gemäß IxRS (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1). Das Cox-Regressionsmodell für die NEoM-Population wurde nur nach Geschlecht stratifiziert.								
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; IHC: Immunhistochemie; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; NEoM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; WT: Wildtyp								

Sowohl in der WT-Population als auch in der NEoM-Subpopulation wurde in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die zugehörigen Kaplan-Maier-Plots befinden sich in Anhang 4-G.

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert werden (34); ihre ständige Überwachung und Dokumentation stellen daher auch wichtige Aspekte einer Krebstherapie im Versorgungsalltag dar.

Da für die zugrundeliegende Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 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 4-49: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMpower130	<p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der kompletten Studiendauer auf Basis der SAF-WT-Population <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 der Induktionsphase auf Basis der SAF-WT-Population <p>Sensitivitäts-/ergänzende Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit häufigen UE – auf Ebene der SOC und PT</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ UE Grad 3 – 4, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ≥ 2 % beträgt. ○ SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten. ○ UE, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten. • <u>Patienten mit AESI</u> <p>AESI wurden im Studienprotokoll 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 pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (68). Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. Bei der Datenanalyse wurden Standardised MedDRA Queries (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 sowohl die mit Atezolizumab assoziierten bereits identifizierten als auch die potenziellen 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 für Atezolizumab ist dem Anhang des CSR zu entnehmen (12). Potenziell immunvermittelte UE werden auf oben beschriebene Weise unter den AESI erfasst. Zusätzlich zu oben genannten AESI werden alle AESI, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden, beschrieben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit UE nach Behandlungswechsel aus dem CnP-Arm in den Atezolizumab + CnP-Arm</u> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch den Prüfarzt über das eCRF dokumentiert. Es wurde die Auswertung „Patienten mit UE“ durchgeführt, d. h. Ereignisse, die mehrfach vorkamen wurden nur einmal gezählt. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) des Prüfarztes wurden gemäß MedDRA, Version 21.0 kodiert. Inzidenz, Art und Schwere wurden gemäß NCI CTCAE (Version 4.0) klassifiziert. Im Folgenden wird auf die Bezeichnung CTCAE im Text verzichtet. Die Progression des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p>Folgende Hauptkategorien der UE wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit (jeglichem) UE</u> • <u>Patienten mit UE Grad 3 – 4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</u> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte durch den Prüfarzt. In die Analyse zum jeweiligen Schweregrad fließt immer nur das UE zu dem betrachteten Schweregrad ein; auch dann, wenn dieses UE mehrfach mit verschiedenen Schweregraden berichtet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit SUE</u> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ tödlich ○ lebensbedrohlich ○ einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd ○ zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend ○ eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend ○ medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE</u> <p>Als Ereignis wurden UE gezählt, die zu einem Behandlungsabbruch von mindestens einer Substanz des Therapieregimes geführt haben</p> <p>Erhebungszeitpunkte/Zeitraum der Erfassung</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden routinemäßig zu jedem Zyklus im eCRF erfasst, sowohl während der Induktionsphase (erste 4 – 6 Zyklen) als auch im späteren Behandlungsverlauf.</p> <p>Für die Betrachtung der Verträglichkeit werden zwei Zeiträume herangezogen: Die Induktionsphase und die gesamte Studiendauer (Induktionsphase + Erhaltungsphase). Für beide Zeiträume wurden UE ab erster Gabe der Studienmedikation („Treatment emergent“) berücksichtigt. Für die Auswertung der Induktionsphase wurden UE berücksichtigt, die bis zum Tag vor der ersten Gabe der Erhaltungstherapie auftraten. Für Patienten, die keine Erhaltungstherapie erhielten, wurden UE bis zum Datum der letzten Dosis der Chemotherapie (+ 7 Tage bei nab-Paclitaxel bzw. + 21 Tage bei Carboplatin), zum Datum des Studienabbruchs, zum Datum des Datenschnitts oder zum Datum des Behandlungswechsels</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>auf Atezolizumab, je nach dem welches Datum zuerst eintrat, berücksichtigt. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE berücksichtigt, die bis einschließlich 30 Tage (bzw. 90 Tage für SUE und AESI) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten. Todesfälle sowie SUE und AESI mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation wurden mindestens alle 3 Monate bis zum Tod, Lost-to-Follow-Up bzw. bis zum Studienabschluss durch den Sponsor, was jeweils zuerst eintrat, dokumentiert. Sowohl die UE der Hauptkategorien als auch die der ergänzenden Analysen werden für beide Zeiträume dargestellt.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten ohne ein jeweiliges UE wurden zensiert zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war bzw. zum Zeitpunkt des Todes. In den Analysen zu SUE und AESI wurden Patienten ohne UE 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert, in allen anderen UE Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag.</p> <p>Patienten aus dem Kontrollarm mit Behandlungswechsel auf Atezolizumab-Monotherapie wurden zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert. Die unerwünschten Ereignisse dieser Patienten wurden zusätzlich in einer deskriptiven Analyse dargestellt.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte beruht auf der SAF-WT-Population. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (as treated).</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer im Atezolizumab + CnP-Arm im Vergleich zum CnP-Arm werden für Aussagen über Behandlungsunterschiede die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis (TTE-Analysen) verwendet.</p> <p>Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
	<p>AEGT: Adverse events grouped term(s); AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTE: Time-to-Event; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Patienten mit UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Patienten mit UE nach CTCAE- Grad (3 – 4, 3, 4, 5)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Patienten mit SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Patienten mit Behandlungs- abbruch aufgrund UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Patienten mit häufigen UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Patienten mit AESI	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der informativen Zensurierung in Folge des Treatment Switchings sowie dem offenen Studiendesign als hoch eingestuft.

Die Hauptanalyse basiert auf der kompletten Studiendauer, die Induktionsphase wird ergänzend dargestellt.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studiendauer)

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)						
SAF-WT	Patienten mit UE	447	445 (99,6)	223	221 (99,1)	1,06 [0,89;1,27], 0,4943
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	447	380 (85,0)	223	166 (74,4)	1,24 [1,03;1,49], 0,0260
	Patienten mit UE Grad 3	447	367 (82,1)	223	160 (71,7)	1,20 [0,99;1,45], 0,0576
	Patienten mit UE Grad 4	447	131 (29,3)	223	39 (17,5)	1,61 [1,13;2,31], 0,0084
	Patienten mit UE Grad 5	447	24 (5,4)	223	13 (5,8)	0,68 [0,34;1,35], 0,2632
	Patienten mit SUE	447	228 (51,0)	223	86 (38,6)	1,15 [0,90;1,48], 0,2661
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	447	120 (26,8)	223	50 (22,4)	1,01 [0,72;1,40], 0,9675
^a Unstratifizierte Analyse						
^b Log-Rank-Test						
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Wie aus Tabelle 4-51 ersichtlich, wiesen 445 Patienten (99,6 %) im Atezolizumab + CnP-Arm UE auf, während es im CnP-Arm 221 Patienten (99,1 %) waren. Die Addition von Atezolizumab zu CnP führte folglich nicht dazu, dass vermehrt Patienten UE jeglichen Grades aufwiesen. Die Verträglichkeit zwischen beiden Behandlungsarmen während der gesamten Studiendauer ist somit als vergleichbar zu betrachten.

Erwartungsgemäß kam es in der Induktionsphase zum Großteil der UE verglichen mit der gesamten Studiendauer. Vergleicht man die Verträglichkeit zwischen beiden Armen in allen Hauptkategorien der UE in der Induktionsphase mit der Verträglichkeit zwischen den Armen während der gesamten Studiendauer (vgl. Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52), so lässt sich in der Induktionsphase ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil gegenüber der gesamten Studiendauer feststellen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Induktionsphase)

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse)						
SAF-WT	Patienten mit UE	447	443 (99,1)	223	219 (98,2)	1,07 [0,90;1,28], 0,4466
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	447	358 (80,1)	223	157 (70,4)	1,23 [1,02;1,49], 0,0327
	Patienten mit UE Grad 3	447	342 (76,5)	223	152 (68,2)	1,18 [0,98;1,44], 0,0876
	Patienten mit UE Grad 4	447	110 (24,6)	223	34 (15,2)	1,63 [1,11;2,39], 0,0126
	Patienten mit UE Grad 5	447	10 (2,2)	223	3 (1,3)	1,54 [0,42;5,62], 0,5058
	Patienten mit SUE	447	150 (33,6)	223	64 (28,7)	1,16 [0,86;1,55], 0,3249
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	447	79 (17,7)	223	28 (12,6)	1,30 [0,84;2,00], 0,2335
^a Unstratifizierte Analyse						
^b Log-Rank-Test						
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – Grad 4

Bezogen auf die gesamte Studiendauer ergibt sich bei UE vom Grad 3 – 4 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms (HR [95 %-KI]: 1,24 [1,03; 1,49], p = 0,0260). Es trat bei 380 Patienten (85,0 %) des Atezolizumab + CnP-Arms mindestens ein Grad 3 – 4 Ereignis auf, während es bei 166 Patienten (74,4 %) des CnP-Arms zu mindestens einem Grad 3 – 4 Ereignis kam.

Bei der Betrachtung der Grad 3 – 4 Ereignisse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms nur für die Grad 4 Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,13; 2,31], p = 0,0084). In dieser Gruppe kam es in der Induktionsphase statistisch signifikant häufiger zu einem Auftreten von hämatologischen Toxizitäten HR [95 %-KI]: 1,72 [1,03; 2,87], p = 0,0352) im Atezolizumab + CnP-Arm. In der Regel sind diese Ereignisse jedoch gut behandelbar und klinisch nicht in allen Fällen relevant.

Bezüglich der Grad 3 Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,99; 1,45], p = 0,0576) (siehe Tabelle 4-51).

78,9 % der UE vom Grad 3 bzw. 81,2 % der UE vom Grad 4 waren im Atezolizumab + CnP-Arm reversibel, während es im Kontrollarm 75,5 % (Grad 3) bzw. 88,5 % (Grad 4) waren.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 5

Bezogen auf die gesamte Studiendauer wurden UE vom Grad 5 bei 24 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + CnP-Arm und bei 13 Patienten (5,8 %) im CnP-Arm dokumentiert (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,34; 1,35], $p = 0,2632$). Zwischen beiden Behandlungsarmen ist kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von UE vom Grad 5 ersichtlich.

Die häufigsten UE vom Grad 5, die bei mindestens drei Patienten in den Behandlungsarmen (Atezolizumab + CnP-Arm / CnP-Arm): aufgetreten sind, waren Pneumonie (1,1 %/0,9 %), pulmonale Embolie (0,9 %/0,4 %) Herzstillstand (0,6 %/0 %) und Tod unbekannter Ursache (0,2 %/1,8 %).

Im Einzelnen handelte es sich bei den 24 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + CnP-Arm und bei den 13 Patienten (5,8 %) im CnP-Arm um: Ereignisse kardialer Genese: 6 versus 0 Patienten (Herzstillstand [3], Myokardinfarkt [2], ventrikuläre Tachykardie [1]), infektiöser Genese: 8 versus 5 Patienten (Pneumonie [5 versus 2 Patienten], Sepsis [2 Patienten in beiden Armen], septischer Schock [jeweils 1 Patient]) sowie pulmonaler Genese: 8 versus 3 Patienten: (Aspiration [1 versus 0 Patienten], COPD [0 versus 1 Patient], Pneumonitis [2 versus 1 Patient], pulmonale Embolie [4 versus 1 Patient] und Atemnot [1 versus 0 Patienten]). Weitere Untersuchungen durch Roche ergaben, dass die Patienten, welche im Atezolizumab + CnP-Arm ein kardiales Ereignis vom Grad 5 aufwiesen, multiple Vorerkrankungen und für die Entwicklung kardialer Erkrankungen prädisponierende Faktoren aufwiesen. Es fand sich bei den Untersuchungen kein Hinweis auf eine immunvermittelte Genese (12).

Ein Patient im Atezolizumab + CnP-Arm verstarb an einer Leberzirrhose. Ein weiterer Patient im Atezolizumab + CnP-Arm sowie 4 Patienten im CnP-Arm verstarben, ohne dass die Todesursache aufgeklärt werden konnte. Ein Patient im CnP-Arm erlitt einen plötzlichen Herztod.

Neben den 24 Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm sowie 13 Patienten im CnP-Arm, die ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 5 erlitten, war das Fortschreiten der Grunderkrankung die häufigste Todesursache, welche im Rahmen der Studie dokumentiert wurde. Im Atezolizumab + CnP-Arm wurde ein fatales Fortschreiten der Grunderkrankung bei 185 Patienten (41,4 %) dokumentiert. 15 weitere Patienten (3,4 %) im Atezolizumab + CnP-Arm verstarben außerhalb der Reporting Periode, und ohne dass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation beschrieben wurde.

Im CnP-Arm wurde bei 111 Patienten (49,8 %) ein fatales Fortschreiten der Grunderkrankung dokumentiert, vier weitere Patienten (1,8 %) verstarben in diesem Arm außerhalb der Reporting Periode, und ohne dass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation beschrieben wurde.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

SUE traten bezogen auf die gesamte Studiendauer bei insgesamt 228 Patienten (51,0 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 86 Patienten (38,6 %) im CnP-Arm auf (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,90; 1,48]; p = 0,2661).

Bei den SUE handelt es sich um Ereignisse unterschiedlicher PT verschiedener SOC, die im Abschnitt „Patienten mit SUE nach PT“ differenzierter dargestellt werden. Zwischen beiden Behandlungsarmen ist kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von SUE ersichtlich.

75,1 % der SUE im Atezolizumab + CnP-Arm sowie 71,3 % der SUE im CnP-Arm waren reversibel.

Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

UE, die zu einem Behandlungsabbruch von mindestens einer Substanz des Therapieregimes geführt haben, traten bezogen auf die gesamte Studiendauer bei insgesamt 120 Patienten (26,8 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 50 Patienten (22,4 %) im CnP-Arm auf (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,72; 1,40]; p = 0,9675, Tabelle 4-51).

Ergänzende Analysen:***Patienten mit spezifischen unerwünschten Ereignissen***

Auf PT-Ebene werden ergänzend in den nachfolgenden Kapiteln Patienten mit UE vom Grad 3 – 4, mit SUE sowie mit UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, sowohl für die gesamte Studiendauer als auch für die Induktionsphase beschrieben. Zum Abschluss des Kapitels werden Patienten mit AESI sowie Patienten mit UE nach Behandlungswechsel aus dem CnP-Arm in den Atezolizumab + CnP-Arm dargestellt.

Eine entsprechende tabellarische Übersicht für alle ergänzenden Analysen findet sich in Anhang 4-G.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 – 4 nach PT

Signifikante Unterschiede bezogen auf die Grad 3 – 4 Ereignisse, welche mit einem Unterschied von ≥ 2 % zwischen den Behandlungsarmen bezogen auf die gesamte Studiendauer berichtet wurden (Atezolizumab + CnP-Arm vs. CnP-Arm), wurden lediglich in den zwei folgenden SOC beobachtet:

In der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ kam es zu einem statistisch signifikantem Unterschied zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms für das Ereignis Dyspnoe (4,5 % vs. 0,4 %; HR [95 %-KI]: 7,89 [1,05; 59,01]; p = 0,0172) (siehe Tabelle Anhang-4 im Anhang 4-G), welches aufgrund der Grunderkrankung der Patienten per se als Symptom auftreten kann.

Bei weiterer Analyse der betroffenen Patienten fällt zudem auf, dass einige bereits vorbestehende pulmonale Erkrankungen (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD),

Atemwegsinfekte, etc.) aufwiesen und in diesem Kontext eine Dyspnoe entwickelten (12). Es handelte sich hierbei fast ausschließlich um Grad 3 Ereignisse (18 von 20 Patienten). In zwei Fällen kam es zu einem Grad 4 Ereignis. Die Ereignisse waren gut behandelbar, was sich in einer mehrheitlichen Reversibilität (60,0 % der Ereignisse im Atezolizumab + CnP-Arm waren reversibel) sowie der geringen Behandlungsabbruchrate (2 von 20 Patienten, welche im Atezolizumab + CnP-Arm eine Dyspnoe vom Grad 3 – 4 erlitten, brachen die Studienmedikation aufgrund Dyspnoe ab) zeigt.

Weiterhin kam es durch diese Ereignisse nicht zu einer Beeinflussung der entsprechenden patientenberichteten Endpunkte der Domäne Morbidität (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2 bis 4.3.1.3.1.6).

Dyspnoe ist zudem eine bekannte Nebenwirkung von Atezolizumab und wird in der aktuellen Fachinformation „sehr häufig“ sowohl unter Atezolizumab-Monotherapie als auch unter der Kombinationstherapie beobachtet (1).

In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wird das Ereignis Synkope bei 13 Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm beschrieben, während eine Synkope im CnP-Arm bei keinem Patienten auftrat (2,9 % vs. 0 %; HR [95 %-KI]: n.e. [n.e; n.e]; p = 0,0370).

Es traten weder Grad 4 noch Grad 5 Synkopen auf noch kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund des Ereignisses; weiterhin waren alle Ereignisse vollständig reversibel und von nur kurzer Dauer (mediane Dauer der Ereignisse = 1 Tag, Bereich: 1 – 22 Tage).

Etwa die Hälfte aller dokumentierten Ereignisse ereignete sich nach mehr als 150 Therapietagen (Bereich: 153 – 504 Tage), zwei Ereignisse auch nach deutlich mehr als einem Jahr (an Tag 456 bzw. 504). Viele Patienten zeigen weitere Erkrankungen, die für Synkopen prädestinieren (Alkoholabusus, Nebenniereninsuffizienz, Lungenembolien, etc.). Keines der Ereignisse wurde vom Prüfarzt in einen kausalen Zusammenhang mit Atezolizumab gebracht. Eine genauere Analyse der oben genannten Ereignisse durch Roche ergab ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Kausalzusammenhang zwischen der Verabreichung von Atezolizumab und dem Auftreten einer Synkope. Darüber hinaus konnte für die Mehrzahl der Synkopen eine kardiotoxische Genese ausgeschlossen werden.

Bei der Betrachtung von Patienten mit UE mit einem Unterschied ≥ 2 % zwischen den Behandlungsarmen bezogen auf UE vom Grad 3 – 4 in der Induktionsphase kommt es analog zu der gesamten Studiendauer zu einem häufigeren Auftreten von Dyspnoe im Atezolizumab + CnP-Arm (11 Patienten (2,5 %) versus null Patienten (0 %) im CnP-Arm). Darüber hinaus wird in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen während der Induktionsphase dokumentiert (siehe Tabelle Anhang-5 im Anhang 4-G).

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach PT

Bei der Betrachtung der SUE, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm beobachtet wurden, lässt sich bezogen auf die gesamte Studiendauer in

keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen (vgl. Tabelle Anhang-6 im Anhang 4-G).

Bei der Betrachtung der SUE, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm während der Induktionsphase auftraten, kommt es lediglich in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei dem Ereignis Neutropenie zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (2,9 % vs. 0,4 %; HR [95 %-KI]: 6,44 [0,84; 49,23]; $p = 0,0391$) (vgl. Tabelle Anhang-7 im Anhang 4-G). Diese Ereignisse sind in der Regel jedoch gut therapierbar und haben nicht zwangsläufig eine klinische Relevanz für den Patienten, denn es kam trotz des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die Neutropenie zu keinem statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf das häufigere Auftreten von schwerwiegenden Infektionen (vgl. SOC „Infektionen und Untersuchungen“ (9,6 % vs. 8,1 %; HR [95 %-KI]: 1,16 [0,67; 2,01]; $p = 0,6061$)) in der Induktionsphase.

Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach PT

Bei den UE, welche zu einem Behandlungsabbruch von mindestens einer Substanz des Therapieregimes geführt haben, handelt es sich um UE unterschiedlicher PT verschiedener SOC, von welchen die häufigsten (UE, die bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch von mindestens einer Substanz des Therapieregimes führten) in Anhang 4-G (Tabelle Anhang-8 und Tabelle Anhang-9) dargestellt sind. Bei keinem dieser Ereignisse in den verschiedenen SOC lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Dies gilt sowohl für die gesamte Studiendauer als auch für die Induktionsphase.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation, auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert. Eine präzise Definition der AESI gewährleistet deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmens. Das Konzept AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen.

Werden in klinischen Studien unterschiedliche Wirkstoffklassen gegeneinander verglichen, z. B. Immuntherapie gegen Chemotherapie, haben direkte Vergleiche von AESI mit gängigen Effektmaßen (z. B. HR) nur wenig Aussagekraft, da AESI erwartungsgemäß häufiger in der zu prüfenden Wirkstoffklasse vorkommen. Die AESI stellen somit eine Auswahl bestimmter UE dar und sind lediglich eine geringe Teilmenge der gesamten zu vergleichenden UE.

Wie aus Tabelle Anhang-10 im Anhang 4-G ersichtlich, traten bezogen auf die gesamte Studiendauer für Atezolizumab definierte AESI jeglichen Grades bei insgesamt 203 Patienten (45,4 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 54 Patienten (24,2 %) im CnP-Arm auf. Bei diesen Ereignissen handelte es sich mehrheitlich um Ereignisse von mildem bis mäßigem Schweregrad (Grad 1 – 2).

Bezogen auf Atezolizumab traten AESI mit einem Schweregrad von 3-4 im Atezolizumab + CnP-Arm bei insgesamt 33 Patienten (7,4 %) und bei 10 Patienten (4,5 %) im CnP-Arm auf. Zu schwerwiegenden AESI kam es bei 30 Patienten (6,7 %) im Atezolizumab + CnP-Arm sowie bei 5 Patienten (2,2 %) im CnP-Arm.

Zu einem Behandlungsabbruch von mindestens einer Substanz des Therapieregimes aufgrund eines für Atezolizumab AESI kam es bei 13 Patienten (2,9 %) des Atezolizumab + CnP-Arms und bei fünf Patienten (2,2 %) des CnP-Arms.

Eine Behandlung der für Atezolizumab definierten AESI mit systemischen Kortikosteroiden wurde bezogen auf die gesamte Studiendauer für 67 Patienten (15,0 %) im Atezolizumab + CnP-Arm und für 13 Patienten (5,8 %) im CnP-Arm dokumentiert.

Wie aus Tabelle Anhang-11 im Anhang 4-G ersichtlich, traten in der Induktionsphase für Atezolizumab definierte AESI bei insgesamt 132 Patienten (29,5 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 43 Patienten (19,3 %) im CnP-Arm auf.

Das häufigere Auftreten von für Atezolizumab definierten AESI im Atezolizumab + CnP-Arm verglichen mit dem CnP-Arm ist überwiegend durch den Wirkmechanismus von Atezolizumab bedingt und stimmt mit dem für die Substanz bekannten Sicherheitsprofil überein. Daher treten AESI wie erwartet mehrheitlich im Atezolizumab + CnP-Arm auf, das absolute Niveau des Vorkommens an AESI ist jedoch im Verhältnis zur Gesamtrate UE gering:

Bezogen auf die gesamte Studiendauer erlitten im Atezolizumab + CnP-Arm insgesamt 85 % (380 Patienten) mindestens ein UE vom Grad 3 – 4, wohingegen jedoch nur 7,4 % (33 Patienten) von mindestens einem für Atezolizumab definierten AESI vom Grad 3 – 4 betroffen waren. Im CnP-Arm wiesen 74,4 % (166 Patienten) mindestens ein UE vom Grad 3 – 4 auf, davon waren jedoch nur 4,5 % (10 Patienten) von mindestens einem AESI vom Grad 3 – 4 betroffen.

Im Atezolizumab + CnP-Arm wiesen 5,4 % (24 Patienten); im CnP Arm 5,8 % (13 Patienten) ein UE vom Grad 5 auf. Dagegen wiesen 0,7 % (3 Patienten) im Atezolizumab + CnP-Arm und 0,4 % (1 Patient) im CnP-Arm ein für Atezolizumab definiertes AESI vom Grad 5 auf (12).

Aufgrund der oben genannten Argumentation sieht Roche nicht die vergleichende Analyse der AESI sondern die UE der übergeordneten Kategorien (siehe Tabelle 4-51) als bewertungsrelevant für die vorliegende frühe Nutzenbewertung an.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Behandlungswechsel aus dem CnP-Arm in den Atezolizumab + CnP-Arm

Patienten, die aus dem CnP-Arm in den Atezolizumab + CnP-Arm gewechselt sind, wurden in der Hauptanalyse entsprechend zensiert (vgl. Operationalisierung) und sind demzufolge nicht sinnvoll einer bestimmten Behandlungsgruppe zuzuordnen. Sie werden aus

Transparenzgründen ausführlich in Anhang 4-G dargestellt, jedoch nicht für einen komparativen Vergleich herangezogen.

Abgleich mit Abschnitt 4.8. der Atezolizumab Fachinformation „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Folgende für Atezolizumab definierten AESI, welche in der Fachinformation in Abschnitt 4.8. dargestellt sind, treten in der Studie IMpower130 nicht auf: immunvermittelte Myokarditis, immunvermitteltes Guillain-Barre Syndrom, sowie systemische Immunaktivierung (vgl. Tabelle Anhang-12 im Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Verträglichkeit

Verträglichkeit Induktionsphase vs. gesamte Studiendauer

Während der Induktionsphase erhielten die Patienten nach ärztlichem Ermessen vier bzw. sechs Zyklen (alle 21 Tage) der Kombinationschemotherapie CnP bzw. Atezolizumab + CnP. Die Betrachtung der gesamten Studiendauer bezieht neben der Induktionsphase auch den Zeitraum mit ein, in dem die Patienten des Atezolizumab + CnP-Arms nach der Induktionsphase mit Atezolizumab behandelt wurden sowie den Zeitraum, in dem die Patienten des CnP-Arms BSC erhalten haben bzw. mit einer Pemetrexed-Wechselerhaltungstherapie weitertherapiert wurden. Patienten, die während der Protokollversionen 1 - 4 eingeschlossen wurden, konnten nach einer Progression nach RECIST v1.1 zu einer Monotherapie mit Atezolizumab wechseln, wenn die Einschlusskriterien weiterhin erfüllt wurden.

Vergleicht man die Verträglichkeit der Induktionsphase mit der Verträglichkeit während der gesamten Studiendauer (vgl. Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52), so kam es in der Induktionsphase zum Großteil der UE verglichen mit der gesamten Studiendauer.

Verträglichkeit insgesamt

In der Studie IMpower130 traten keine bislang unbekanntenen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der kombinierten Verabreichung von Atezolizumab mit CnP auf.

In den zur Beurteilung der Verträglichkeit relevanten Hauptkategorien gibt es in der Kategorie Patienten mit UE vom Grad 3 – 4 sowie bei den Patienten mit UE vom Grad 4 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms (Tabelle 4-51). Bezogen auf die UE vom Grad 4 zeigten sich in der Induktionsphase insbesondere hämatologische Ereignisse als signifikant häufiger im Atezolizumab + CnP-Arm. In der Regel sind diese Ereignisse jedoch gut behandelbar und klinisch nicht in allen Fällen relevant.

Auf SOC Ebene zeigten sich nur wenige UE vom Grad 3 – 4 mit einem Unterschied von $\geq 2\%$, welche einen Unterschied zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms zwischen den beiden Behandlungsarmen aufwiesen (siehe Tabelle Anhang-4 im Anhang 4-G). Dies gilt auch für die Ereignisse der SOC „Erkrankungen der Atemwege und des Mediastinums“, für welche die Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung prädisponiert sind.

Insgesamt entsprechen die in den diskutierten SOC beobachteten Ergebnishäufigkeiten der UE sowie die Ergebnishäufigkeiten der AESI dem bislang bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab.

Das Sicherheitsprofil zeigt die zu erwartenden und bekannten UE der Kombination CnP sowie die für eine Krebsimmuntherapie typischen immunvermittelten Ereignisse, die jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtsicherheitsprofil der Dreifachkombination hatten. Wie aus dem Studienbericht hervorgeht, war die Patientenexposition bezogen auf Carboplatin und nab-Paclitaxel in beiden Studienarmen vergleichbar (12). Dies weist darauf hin, dass die Addition von Atezolizumab sich nicht negativ auf die Verfügbarkeit der vollständigen Chemotherapie auswirkt.

Weiterhin führte die Dreifachkombination nicht dazu, dass statistisch signifikant mehr UE jeglichen Grades im Prüfarm als im Vergleichsarm beobachtet wurden.

In der Gesamtschau ergeben sich aus den Ergebnissen der Studie IMpower130 keine unerwarteten, neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale. Das beschriebene Verträglichkeitsprofil der Dreifachkombination ist somit insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Therapiezielsetzung bei diesem prognostisch ungünstigen Patientenkollektiv konsistent zum erwarteten und bekannten Verträglichkeitsprofil der einzelnen Therapiekomponenten und damit gut in den Behandlungsalltag übertragbar.

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Erfassung von UE bzw. therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden, dargestellt. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die WT-Population bzw. SAF-WT-Population für die Verträglichkeitsendpunkte, die komplette Studiendauer der IMpower130 für die Teilfragestellung 2 und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte.

In Anhang 4-G befinden sich zwei Tabellen mit der Übersicht der Interaktionstests (Tabelle Anhang-19 und Tabelle Anhang-20) über alle Endpunkte hinweg, sowie die Ergebnisse zu allen Subgruppen mit signifikanten Interaktions-p-Werten, die in diesem Kapitel nicht dargestellt wurden. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Endpunkte mit überzufällig häufig signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Tabelle 4-53: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und über die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

	Anzahl Interaktionen					Gesamt (W + V + M + GL) ^a	Durchführbare Subgruppenanalysen	Durchgeführte Subgruppenanalysen ^b	Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05^c$
	Mortalität (W)	Verträglichkeit (V)	Morbidität (M)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GL)					
Alter	0	0	0	0	0	36	36	2	
Geschlecht	0	0	1	0	1	36	35	2	
Geographische Region	0	1	0	0	1	36	31	2	
Krankheitsschwere	0	1	1	0	2	36	36	2	
Lebermetastasen	0	-	0	2	2	29	28	1	
Ethnische Zugehörigkeit	0	-	0	0	0	29	5	0	
PD-L1-Expression IHC	0	-	0	1	1	29	29	1	
PD-L1-Expression Kombination 1	0	-	0	1	1	29	29	1	
PD-L1-Expression Kombination 2	0	-	0	1	1	29	29	1	
PD-L1-Expression Kombination 3	0	-	0	0	0	29	29	1	
Raucherstatus	0	-	0	2	2	29	28	1	
KRAS-Mutationsstatus	0	-	1	1	2	29	28	1	
Anzahl der Zyklen in der Induktionsphase	0	-	1	0	1	29	29	1	

Fett und grau unterlegt: Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

^a Summe aus signifikanten Interaktionen bei Subgruppenanalysen

^b Anzahl zu erwartender falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen

^c Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.

IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; PD-L1: Programmed death-ligand 1

Ad Kriterium a: Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientenberichteten Ergebnissen eine überzufällige Häufung zeigt.

Tabelle 4-53 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und der zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden die Subgruppen „Lebermetastasen“, „Raucherstatus“ und „KRAS-Mutation“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-54: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten			
Subgruppe	Mortalität	Verträglichkeit	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Lebermetastasen	-	-	-	Kognitive Funktionsskala, Globaler Gesundheitsstatus
Raucherstatus	-	-	-	Körperliche Funktionsskala, Soziale Funktionsskala
KRAS-Mutationsstatus	-	-	Schluckbeschwerden	Emotionale Funktionsskala

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigt sich für die Subgruppen „Lebermetastasen“, „Raucherstatus“ und „KRAS-Mutation“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche

Effektmodifikation. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt, oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Subgruppe Lebermetastasen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d						
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus						
Ja	27/69 (39,1)	4,3 [1,4;9,0]	7/31 (22,6)	NE [5,9;NE]	2,62 [1,13;6,08], 0,0200	0,0222
Nein	207/387 (53,5)	2,6 [2,2;3,2]	93/198 (47,0)	2,5 [1,8;3,9]	0,97 [0,76;1,24], 0,8164	
EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion						
Ja	29/69 (42,0)	2,2 [1,4;4,2]	10/31 (32,3)	7,3 [3,8;NE]	2,65 [1,26;5,58], 0,0081	0,0037
Nein	186/387 (48,1)	4,4 [3,5;7,0]	89/198 (44,9)	3,5 [2,4;5,6]	0,85 [0,66;1,09], 0,2013	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; WT: Wildtyp						

Für die Subgruppe Lebermetastasen (zu Baseline) gab es zwei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Bei der Skala globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergab sich nur bei der Subgruppe mit Lebermetastasen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + CnP (HR [95 %-KI]: 2,62 [1,13; 6,08], p = 0,0200). Die andere Subgruppe ohne Lebermetastasen zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. In der Skala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + CnP (HR [95 %-KI]: 2,65 [1,26; 5,58], p = 0,0081) in der Subgruppe mit Lebermetastasen. Auch hier gab es keinen signifikanten Effekt in der Subgruppe ohne Lebermetastasen.

Insgesamt wurden keine qualitativen Interaktionen, d. h. signifikante Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen, für die Subgruppe Lebermetastasen festgestellt.

Auch aus medizinischer Sicht ergibt sich kein kausaler Anhaltspunkt für die beobachteten Hinweise, da bei den beschriebenen Interaktionen auch Interaktionen bei Wirksamkeitsparametern (z. B. Gesamtüberleben) und anderen Symptom- und Lebensqualitätsskalen zu erwarten wären. Die beschriebenen gleichgerichteten Interaktionen der Lebensqualitätsskalen globaler Gesundheitsstatus sowie kognitive Funktion für das Subgruppenmerkmal Lebermetastasen sind derzeit medizinisch nicht erklärbar, somit kann von einem Zufallsbefund ausgegangen werden.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Subgruppe Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d						
EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion						
Niemals	25/49 (51,0)	7,3 [2,9;14,8]	9/17 (52,9)	1,9 [1,0;NE]	0,57 [0,26;1,24], 0,1508	0,0145
Aktuell	45/93 (48,4)	4,2 [2,2;7,0]	29/52 (55,8)	1,5 [1,0;2,3]	0,54 [0,34;0,88], 0,0116	
Früher	150/314 (47,8)	2,4 [2,1;3,3]	68/160 (42,5)	3,5 [2,3;7,3]	1,14 [0,86;1,53], 0,3610	
EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion						
Niemals	24/49 (49,0)	3,6 [1,8;NE]	13/17 (76,5)	1,2 [0,8;2,2]	0,31 [0,15;0,67], 0,0015	0,0230
Aktuell	61/93 (65,6)	1,8 [1,5;2,2]	28/52 (53,8)	1,6 [1,1;2,6]	0,98 [0,62;1,54], 0,9150	
Früher	166/314 (52,9)	2,1 [1,6;3,0]	82/160 (51,2)	1,7 [1,4;2,5]	0,90 [0,69;1,18], 0,4590	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WT: Wildtyp						

Für die Subgruppe Raucherstatus gab es zwei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Beim der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 gab es nur in der Subgruppe der aktuellen Raucher einen signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP (HR

[95 %-KI]: 0,54 [0,34; 0,88], $p = 0,0116$). Für die Subgruppe der früheren Raucher und derer, die niemals geraucht haben, gibt es keine signifikanten Effekte. Für die Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich in der Subgruppe der Personen, die niemals geraucht haben, ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,15; 0,67], $p = 0,0015$). Die anderen Subgruppen zeigten jedoch keinen signifikanten Behandlungsunterschied.

Die für die Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 festgestellte Interaktion zu dem Merkmal Raucherstatus war lediglich quantitativer Art, d. h. Effektschätzer in den verschiedenen Subgruppen unterschieden sich nur in ihrem Ausmaß. Insgesamt wurden keine qualitativen Interaktionen, d. h. signifikante Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen, für die Subgruppe Raucherstatus festgestellt.

Rauchen ist für das NSCLC ein wichtiger prognostischer Faktor. Aus klinischer Sicht können mögliche Interaktionen bei dem Merkmal Raucherstatus gegebenenfalls mit durch das Rauchen ausgelösten höheren Mutationsraten des Tumors erklärt werden (123). Dies würde sich vor allem in einer Interaktion mit Wirksamkeitsparametern widerspiegeln (z. B. Ansprechrate, PFS, OS). Die beobachteten Interaktionen bei den Skalen körperliche Funktion sowie soziale Funktion für das Merkmal Raucherstatus sind hingegen medizinisch nicht erklärbar.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Subgruppe KRAS-Mutationsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt	Interaktion
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d						
EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion						
Positiv	20/56 (35,7)	19,1 [5,8;NE]	4/23 (17,4)	NE [6,0;NE]	1,93 [0,65;5,70], 0,2245	0,0273
Negativ	27/74 (36,5)	7,2 [2,9;NE]	6/36 (16,7)	NE [NE;NE]	2,47 [1,02;6,01], 0,0390	
Unbekannt	101/326 (31,0)	19,7 [9,9;NE]	47/170 (27,6)	15,5 [5,9;NE]	0,84 [0,59;1,19], 0,3210	
Symptomatik^d						
EORTC QLQ-LC13: Schluckbeschwerden						
Positiv	23/56 (41,1)	11,3 [2,8;NE]	3/23 (13,0)	NE [NE;NE]	3,33 [0,99;11,18], 0,0388 ^e	0,0213
Negativ	18/74 (24,3)	NE [11,5;NE]	4/36 (11,1)	NE [NE;NE]	2,64 [0,89;7,82], 0,0690	
Unbekannt	79/326 (24,2)	NE [23,0;NE]	37/170 (21,8)	NE [11,1;NE]	0,92 [0,62;1,37], 0,6942	
^a Unstratifizierte Analyse						

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt	Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c
^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 ^e HR und KI wurden modellbasiert berechnet, wohingegen der p-Wert mittels Log-Rank-Test berechnet wurde, daher sind Diskrepanzen zwischen den Zahlen möglich CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WT: Wildtyp					

Für die Subgruppe KRAS-Mutationsstatus gab es zwei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Bei der Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 gab es nur in der Subgruppe der Patienten mit einem negativen KRAS-Mutationsstatus einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + CnP (HR [95 %-KI]: 2,47 [1,02; 6,01], $p = 0,0390$). In der Subgruppe von Patienten mit einem positiven oder unbekanntem KRAS-Mutationsstatus gab es keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Symptomskala Schluckbeschwerden des EORTC QLQ-LC13 gab es hingegen in der Subgruppe der Patienten mit einem positiven KRAS-Mutationsstatus einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + CnP (HR [95 %-KI]: 3,33 [0,99; 11,18], $p = 0,0388$). In den beiden weiteren Subgruppen gab es keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

Für KRAS-Mutationen liegt im Hinblick der prognostischen Relevanz eine heterogene Datenlage vor (100). Der beobachtete Unterschied zeigt, dass sich die Faktoren emotionale Funktion einerseits und Schluckbeschwerden andererseits abhängig vom KRAS-Mutationsstatus jeweils gegenläufig verhalten. Unabhängig davon ist ein Zusammenhang zwischen der emotionalen Funktion und Schluckbeschwerden im Kontext einer Krebsimmunkombinationstherapie medizinisch nicht herleitbar. Auch aufgrund fehlender Interaktion mit anderen Symptom- bzw. Lebensqualitätsskalen zeigt sich für den KRAS-Mutationsstatus kein einheitliches Bild, sodass aus medizinischer Sicht nicht von einer Interaktion ausgegangen werden kann.

Fazit

In allen untersuchten Tests auf Heterogenität gab es keinen Fall einer qualitativen Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen). Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Teilfragestellung 1: Es liegen keine Ergebnisse aus RCT vor.

Teilfragestellung 2: Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie IMpower130 zusammengefasst; eine tabellarische Übersicht der relevanten Ergebnisse ist in Tabelle 4-58 zu finden.

Gesamtüberleben (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim OS zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98], $p = 0,0298$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate und im CnP-Arm 13,9 Monate. Dies entspricht einer 4,7-monatigen Verlängerung des medianen Überlebens unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Für die NEoM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,99], $p = 0,0446$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 22 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Das mediane Überleben betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate und im CnP-Arm 13,4 Monate. Dies entspricht einer 5,2-monatigen Verlängerung des medianen Überlebens unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Progressionsfreies Überleben – Tumorbeurteilung durch das IRF (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich für das vom IRF beurteilte PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90], $p = 0,0019$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,2 Monate und im CnP-Arm 6,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um 0,7 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich für das vom IRF beurteilte PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,96], $p = 0,0204$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,1 Monate und im CnP-Arm 6,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um 0,6 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Tumoransprechen – Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Objektive Ansprechrates

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der objektiven Ansprechrates zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (272 [60,2 %] vs. 93 [41,0 %]; RR [95 %-KI]: 1,47 [1,24; 1,75], rRR [95 %-KI]: 0,68 [0,57; 0,81], $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu zeigen ist im Atezolizumab + CnP-Arm 47 % höher als im CnP-Arm.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (RR [95 %-KI]: 1,46 [1,20; 1,77], $p = 0,0002$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu zeigen ist im Atezolizumab + CnP-Arm 46 % höher als im CnP-Arm.

Dauer des Ansprechens

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der DOR zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79], $p = 0,0002$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 40 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 6,3 Monate und im CnP-Arm 5,4 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens um 0,9 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Für die NEM-Subpopulation zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,91], $p = 0,0106$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 33 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Atezolizumab + CnP-Arm 6,0 Monate und im CnP-Arm 5,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens um 0,5 Monate unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Sowohl in der WT-Population als auch in der NEM-Subpopulation wurde in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 0,97], $p = 0,0256$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beträgt im Atezolizumab + CnP-Arm 7,2 Monate und im CnP-Arm 5,7 Monate.

In allen anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und in der NEM-Subpopulation wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte der EQ-5D VAS wurde sowohl in der WT-Population als auch in der NEM-Subpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Sowohl in der WT-Population als auch in der NEM-Subpopulation wurde in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Verträglichkeit (Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018)

Im Folgenden werden die Ergebnisse basierend auf der gesamten Studiendauer zusammengefasst.

Im Atezolizumab + CnP-Arm wiesen 445 Patienten (99,6 %) mindestens ein **unerwünschtes Ereignis** auf während es im CnP-Arm 221 Patienten (99,1 %) waren. Die Zugabe von Atezolizumab zu CnP führte folglich nicht zu einer vermehrten Anzahl an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Es zeigt sich hier somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,89; 1,27], $p = 0,4943$).

Es trat bei 380 Patienten (85,0 %) des Atezolizumab + CnP-Arms mindestens ein **unerwünschtes Ereignis vom Grad 3 – 4** auf, während es bei 166 Patienten (74,4 %) des

CnP-Arms zu mindestens einem Grad 3 – 4 Ereignis kam. Bei unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – 4 ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms (HR [95 %-KI]: 1,24 [1,03; 1,49], $p = 0,0260$). Bei der separaten Betrachtung der Grad 3 – 4 Ereignisse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms nur für die **Grad 4 Ereignisse** (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,13; 2,31], $p = 0,0084$). Bezüglich der **Grad 3 Ereignisse** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,99; 1,45], $p = 0,0576$)

Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 wurden bei 24 Patienten (5,4 %) im Atezolizumab + CnP-Arm und bei 13 Patienten (5,8 %) im CnP-Arm dokumentiert. Zwischen beiden Behandlungsarmen ist kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von unerwünschten Ereignissen vom Grad 5 ersichtlich (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,34; 1,35], $p = 0,2632$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei insgesamt 228 Patienten (51,0 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 86 Patienten (38,6 %) im CnP-Arm auf und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,90; 1,48]; $p = 0,2661$).

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch von mindestens einer Substanz des Therapieregimes geführt haben, traten bei insgesamt 120 Patienten (26,8 %) im Atezolizumab + CnP-Arm gegenüber 50 Patienten (22,4 %) im CnP-Arm auf und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,72; 1,40]; $p = 0,9675$).

Zusammenfassend betrachtet traten in der Studie IMpower130 keine bislang unbekanntenen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der kombinierten Verabreichung von Atezolizumab mit CnP auf.

In den zur Beurteilung der Verträglichkeit relevanten Hauptkategorien gibt es lediglich in der Kategorie Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – 4 sowie bei den Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 4 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms. Bezogen auf die unerwünschten Ereignisse vom Grad 4 zeigten sich in der Induktionsphase insbesondere hämatologische Ereignisse als signifikant häufiger im Atezolizumab + CnP-Arm. In der Regel sind diese Ereignisse jedoch gut behandelbar und klinisch nicht in allen Fällen relevant.

In der Gesamtschau ergeben sich aus den Ergebnissen der Studie IMpower130 keine unerwarteten, neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale.

Das beschriebene Verträglichkeitsprofil der Dreifachkombination ist somit insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Therapiezielsetzung bei diesem prognostisch ungünstigen Patientenkollektiv konsistent und in den Behandlungsalltag übertragbar.

Subgruppenanalysen

Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ein homogenes Bild und es liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CnP im Vergleich mit CnP	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität				
OS	15. März 2018	WT	HR: 0,79 [0,64;0,98]	0,0298
		NEoM	HR: 0,78 [0,62;0,99]	0,0446
Morbidität				
PFS - IRF	15. März 2018	WT	HR: 0,75 [0,62;0,90]	0,0019
		NEoM	HR: 0,79 [0,64;0,96]	0,0204
ORR - Inv	15. März 2018	WT	RR: 1,47 [1,24;1,75] rRR ^a : 0,68 [0,57;0,81]	< 0,0001
		NEoM	RR: 1,46 [1,20;1,77] rRR ^a : 0,69 [0,56;0,84]	0,0002
DOR - Inv	15. März 2018	WT	HR: 0,60 [0,46;0,79]	0,0002
		NEoM	HR: 0,67 [0,49;0,91]	0,0106
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30				
Appetitlosigkeit	15. März 2018	WT	HR: 1,07 [0,83;1,39]	0,5887
		NEoM	HR: 1,18 [0,89;1,57]	0,2463
Diarrhoe	15. März 2018	WT	HR: 0,93 [0,71;1,22]	0,6092
		NEoM	HR: 0,86 [0,65;1,15]	0,3169
Dyspnoe (C30)	15. März 2018	WT	HR: 1,03 [0,80;1,33]	0,8162
		NEoM	HR: 1,07 [0,81;1,41]	0,6533
Fatigue	15. März 2018	WT	HR: 0,92 [0,74;1,14]	0,4514
		NEoM	HR: 0,99 [0,78;1,25]	0,9139
Schlaflosigkeit	15. März 2018	WT	HR: 0,95 [0,72;1,26]	0,7473
		NEoM	HR: 0,90 [0,66;1,22]	0,4810
Schmerz	15. März 2018	WT	HR: 0,89 [0,69;1,15]	0,3642
		NEoM	HR: 0,97 [0,73;1,28]	0,8218
Nausea und Vomiting	15. März 2018	WT	HR: 0,92 [0,72;1,17]	0,4821
		NEoM	HR: 0,95 [0,73;1,25]	0,7332
Verstopfung	15. März 2018	WT	HR: 1,02 [0,80;1,31]	0,8697
		NEoM	HR: 1,00 [0,76;1,31]	0,9821

Endpunkt	Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CnP im Vergleich mit CnP	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13				
Alopezie	15. März 2018	WT	HR: 0,92 [0,75;1,13]	0,4376
		NEoM	HR: 0,85 [0,68;1,07]	0,1604
Bluthusten	15. März 2018	WT	HR: 0,89 [0,54;1,46]	0,6444
		NEoM	HR: 0,79 [0,45;1,38]	0,3994
Dyspnoe (LC13)	15. März 2018	WT	HR: 0,86 [0,68;1,08]	0,1944
		NEoM	HR: 0,84 [0,66;1,09]	0,1866
Husten	15. März 2018	WT	HR: 1,16 [0,85;1,58]	0,3538
		NEoM	HR: 1,20 [0,85;1,69]	0,2937
Mundschmerzen	15. März 2018	WT	HR: 1,18 [0,88;1,60]	0,2732
		NEoM	HR: 1,22 [0,87;1,70]	0,2418
Periphere Neuropathie	15. März 2018	WT	HR: 0,85 [0,67;1,07]	0,1604
		NEoM	HR: 0,82 [0,64;1,06]	0,1287
Schluckbeschwerden	15. März 2018	WT	HR: 1,24 [0,87;1,75]	0,2308
		NEoM	HR: 1,32 [0,89;1,95]	0,1683
Schmerzen (andere)	15. März 2018	WT	HR: 0,75 [0,57;0,97]	0,0256
		NEoM	HR: 0,84 [0,63;1,12]	0,2268
Schmerzen (Arm oder Schulter)	15. März 2018	WT	HR: 1,02 [0,77;1,36]	0,8808
		NEoM	HR: 1,02 [0,74;1,39]	0,9245
Schmerzen (Brust)	15. März 2018	WT	HR: 0,98 [0,73;1,32]	0,8929
		NEoM	HR: 0,99 [0,71;1,37]	0,9432
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS				
VAS	15. März 2018	WT	HR: 0,97 [0,76;1,25]	0,8258
		NEoM	HR: 0,95 [0,72;1,24]	0,6830
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				
Emotionale Funktion	15. März 2018	WT	HR: 1,09 [0,80;1,48]	0,5985
		NEoM	HR: 1,24 [0,88;1,75]	0,2145
Globaler Gesundheitsstatus	15. März 2018	WT	HR: 1,09 [0,86;1,38]	0,4973
		NEoM	HR: 1,17 [0,90;1,52]	0,2326
Kognitive Funktion	15. März 2018	WT	HR: 0,95 [0,75;1,21]	0,6864
		NEoM	HR: 0,91 [0,70;1,18]	0,4783
Körperliche Funktion	15. März 2018	WT	HR: 0,90 [0,71;1,13]	0,3601
		NEoM	HR: 0,93 [0,72;1,21]	0,6010
Rollenfunktion	15. März 2018	WT	HR: 0,85 [0,68;1,07]	0,1695

Endpunkt	Zeitpunkt der konfirmatorischen Datenanalyse	Population	Atezolizumab + CnP im Vergleich mit CnP	
			Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Soziale Funktion	15. März 2018	NEoM	HR: 0,89 [0,70;1,14]	0,3600
		WT	HR: 0,84 [0,68;1,05]	0,1329
		NEoM	HR: 0,90 [0,70;1,14]	0,3727
Verträglichkeit (Gesamte Studiendauer)				
Patienten mit UE	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,06 [0,89;1,27]	0,4943
Patienten mit UE Grad 3 – 4	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,24 [1,03;1,49]	0,0260
Patienten mit UE Grad 3	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,20 [0,99;1,45]	0,0576
Patienten mit UE Grad 4	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,61 [1,13;2,31]	0,0084
Patienten mit UE Grad 5	15. März 2018	SAF-WT	HR: 0,68 [0,34;1,35]	0,2632
Patienten mit SUE	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,15 [0,90;1,48]	0,2661
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	15. März 2018	SAF-WT	HR: 1,01 [0,72;1,40]	0,9675
<p>^a Umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; Inv: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WT: Wildtyp</p>				

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie**

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 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 Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog zum Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier Version 5.0 vom 10.07.2017 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1.000 Patienten durch mindestens zehn Zentren eingeschlossen sein sollen (6). Die Anforderung des IQWiG erfüllt die Studie IMpower130 hinsichtlich der Patientenzahl nicht. Aus Sicht von Roche gibt es für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie darüber hinaus noch weitere wichtige Kriterien.

Im Folgenden werden die Anforderungen basierend auf der „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study“ überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen (124). Diese Richtlinie des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevant angesehen und 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 Studie IMpower130 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Die Studie wurde offen (d. h. nicht verblindet) konzipiert, da die Gabe der einzelnen Therapiekomponenten, insbesondere für die Phase nach der Induktion, mit einem jeweils spezifischen Nebenwirkungsprofil einhergeht. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotential bei der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität und in den patientenberichteten Endpunkten der Domäne Morbidität. Zudem führt die Möglichkeit des Treatment Switching vom Kontrollarm in den Atezolizumab-Arm zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Atezolizumab und folglich zu einem hohen Verzerrungspotenzial für die Domäne Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben). Der Einfluss des Therapiewechsels wird jedoch durch Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers als Sensitivitätsanalysen untersucht. Das Verzerrungspotenzial für die Domäne Verträglichkeit ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung in Folge des Treatment Switchings sowie dem offenen Studiendesign als hoch zu bewerten. In

der Domäne Morbidität beinhaltet die Studie allerdings 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 (125). 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:

- 1) Versorgungskontext: Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Können die Studienpatienten als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?
- 2) Innerhalb der Studie: Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Ad 1)

Die Studienpopulation (WT-Population) mit erwachsenen, Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie der Studie IMpower130 ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapieréalität 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 2)

Die Subgruppen „Lebermetastasen“, „Raucherstatus“ und „KRAS-Mutation“ wurden als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Eine Effektmodifikation durch eines dieser Merkmale ist unwahrscheinlich, da es in allen untersuchten Tests auf Heterogenität keine Fälle mit qualitativer Interaktion gab (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen). Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der externen Validität der Studie IMpower130 zu zweifeln.

Statistische Signifikanz („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau nötig“)

Der relevante Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten co-primären Endpunkt Gesamtüberleben in der WT-Population als auch in der NEM-Subpopulation zur konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für den entscheidenden Endpunkt Gesamtüberleben unterschritten (wie auch in den Analysen zu dem co-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben [Beurteilung des IRF] sowie Dauer des Ansprechens [Beurteilung des Prüfarztes] und objektive Ansprechrate [Beurteilung des Prüfarztes] zur konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018).

Klinische Relevanz („Endpunkte müssen ein patientenrelevantes Ereignis beschreiben“)

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, co-primären Endpunkt Gesamtüberleben klinisch relevant (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1). Die statistisch signifikante Risikoreduktion in der WT-Population um 21 % (RPSFTM-unadjustiert bzgl. Behandlungswechsel) bzw. 28 % (RPSFTM-adjustiert) sowie in der NEM-Subpopulation um 22 % (RPSFTM-unadjustiert bzgl. Behandlungswechsel) bzw. 28 % (RPSFTM-adjustiert) in der konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 stellt eine deutliche Verbesserung bei einer Behandlung mit Atezolizumab + CnP im Vergleich zu einer Behandlung mit CnP dar.

Das mediane Überleben betrug in der WT-Population im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate, im CnP-Arm 13,9 Monate (RPSFTM-unadjustierte Analyse) bzw. 12,9 Monate (RPSFTM-adjustierte Analyse ohne Re-Zensierung). Dies entspricht einer 4,7-monatigen (RPSFTM-unadjustierte Analyse) bzw. einer 5,7-monatigen (RPSFTM-adjustierte Analyse ohne Re-Zensierung) Verlängerung des Überlebens unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Für die NEM-Subpopulation betrug das mediane Überleben im Atezolizumab + CnP-Arm 18,6 Monate und im CnP-Arm 13,4 Monate (RPSFTM-unadjustierte Analyse) bzw. 12,8 Monate (RPSFTM-adjustierte Analyse ohne Re-Zensierung). Dies entspricht einer 5,2-monatigen (RPSFTM-unadjustierte Analyse) bzw. einer 5,8-monatigen (RPSFTM-adjustierte Analyse) Verlängerung des Überlebens unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Hervorzuheben sind auch die beobachteten positiven Effekte in der konfirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 von Atezolizumab + CnP auf das IRF beurteilte progressionsfreie Überleben (Risikoreduktion um 25 % [WT-Population] sowie um 21 % [NEM-Subpopulation]), auf die Dauer des Ansprechens (Tumorbeurteilung des Prüfarztes, Risikoreduktion um 40 % [WT-Population] sowie um 33 % [NEM-Subpopulation]) und auf die objektive Ansprechrate (Tumorbeurteilung des Prüfarztes, Risikoreduktion um 32 % [WT-Population] sowie um 31 % [NEM-Subpopulation]). Die Effektschätzer sind allesamt statistisch signifikant und eine Verbesserung um 21 – 40 % gegenüber dem Vergleichsarm wird als eine patientenrelevante Verbesserung angesehen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

Datenqualität

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß der Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt (126).

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 nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorien einer Subgruppe von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert. Subgruppen werden ausführlich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Für das Gesamtüberleben und alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte (progressionsfreies Überleben, Dauer des Ansprechens, objektive Ansprechrate) liegen statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu der zVT (CnP) in einer über alle Endpunkte vergleichbaren, konsistenten Größenordnung 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“)

Die Studie IMpower130 wurde weltweit in den Regionen Europa (und Mittlerer Osten), Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt. Die Kategorie „Europa und Mittlerer Osten“ umfasste die Länder Deutschland, Frankreich, Belgien, Spanien und Italien; „Nordamerika“ die Länder Kanada und Vereinigte Staaten; „Asien-Pazifik“ lediglich Israel. Da erstere Region dem deutschen Versorgungskontext am meisten ähnelt, wurden alle Zentren zu diesen drei vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt und auf eine Subgruppenanalyse bezüglich Zentren und Länder verzichtet.

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

Die Studie IMpower130 ist eine aktivkontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zu einer Standardtherapie. Da in beiden Armen der Therapiestandard als Teil der Medikation eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die vorliegende Studie erfüllt in großen Teilen die Anforderungen der CPMP-Guidance Points to Consider für Einreichungen mit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits Basistherapien vorhanden sind. Unter Berücksichtigung der Möglichkeit des Behandlungswechsels unter Protokollversion 1 - 4 ist die Ergebnissicherheit der Studie IMpower130 als hinreichend für die Kategorie „Hinweis“ einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Zur Behandlung des metastasierten NSCLC ist gegenwärtig nur ein palliativer Therapieansatz möglich. Im Vordergrund bei der Therapieentscheidung mit und für Chemotherapie-naive Patienten mit einem metastasierten NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation im Stadium IV stehen somit die Verlängerung des Überlebens, eine Verbesserung des Therapieansprechens, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit sowie der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität. Seit Zulassung durch die EMA im September 2019 können diese Patienten mit der Dreifachkombination aus Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel behandelt werden.

Vor Einführung der Krebsimmuntherapien konnte unter der bisherigen Standardtherapie einer platinbasierten Chemotherapiekombination nur ein medianes OS von ca. 7 bis 13 Monaten erreicht werden (127, 128). Dies spiegelt eine im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen sehr kurze mediane Überlebenszeit wider und stellt eine sehr ungünstige Prognose für die betroffenen Patienten dar.

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung des metastasierten NSCLC ist es für den behandelnden Arzt wichtig, zwischen möglichst vielen patientenindividuellen Therapieansätzen auswählen zu können. Mit der Einführung der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP steht eine weitere neue und wirksame Therapieoption zur Verfügung deren Besonderheit die Hinzunahme des Chemotherapie-Kombinationspartners nab-Paclitaxel ist. Nab-Paclitaxel zeichnet sich durch eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel aus. Zusätzlich zu diesen Vorteilen (siehe auch Modul 3) besteht ein Bedarf an steroidsparenden Therapieoptionen. Insbesondere ältere Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC ohne therapierbare Treibermutationen und bestimmten Komorbiditäten (z.B. Patienten mit einer diabetischen Begleiterkrankung und/oder neuropathischen Beschwerden) können vom steroidsparenden Effekt der Kombination mit nab-Paclitaxel profitieren. Mit der Verbindung von Atezolizumab + CnP wird so für Arzt und Patient das Angebot an lebensverlängernden Therapieoptionen um eine zusätzliche neue und wirksame Variante erweitert.

Für NSCLC-Patienten im Stadium IV existiert zwischen der Diagnose und der Therapieeinleitung nur ein äußerst kurzes Zeitfenster. Auch die Zeitspanne, die für die eigentliche Intervention zur Verfügung steht, ist bei diesen Patienten im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen kurz. Zudem können auch lokoregionäre Progresse akute Behandlungen erforderlich machen (83). Der Bedarf an Therapien, die durch ein verlängertes Überleben, ein rasches und möglichst vollständiges Ansprechen, eine Kontrolle des Tumorwachstums und durch die Reduktion der Symptomlast eine möglichst langfristige Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität der Patienten erreichen, ist daher sehr hoch. Atezolizumab + CnP bietet für NSCLC-Patienten im Stadium IV eine das progressionsfreie Intervall sowie das Gesamtüberleben verlängernde, das Ansprechen verbessernde und die Lebensqualität erhaltende Therapie. Eine Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus des jeweiligen Patienten ist entsprechend der Zulassung nicht notwendig.

Die im vorliegenden Dossier berichtete Evidenz adressiert die **Fragestellung**: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für Atezolizumab + CnP zur Behandlung von Chemotherapie-naiven erwachsenen Patienten mit einem metastasierten NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie, die keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Diese Fragestellung wird im vorliegenden Dossier, der Vorgabe des G-BA zur zVT folgend, in zwei separate Fragestellungen unterteilt, um sie für zwei Teilpatientenpopulationen innerhalb der Gesamtpopulation zu beantworten:

1. für Patienten mit einem TPS von ≥ 50 %
2. für Patienten mit einem TPS von < 50 %

Zur Beantwortung von Teilfragestellung 1 existiert keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA für diese Teilpopulation benannten zVT Pembrolizumab. Dementsprechend kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber Pembrolizumab für die Patientenpopulation der Teilfragestellung 1 abgeleitet werden.

Zur Beantwortung von Teilfragestellung 2 wird in diesem Dossier Evidenz für Atezolizumab + CnP gegenüber der vom G-BA für diese Population benannten zVT CnP aus der direkt vergleichenden Studie IMpower130 herangezogen. Eine tabellarische Übersicht über die herangezogenen relevanten Populationen und Datenanalysen findet sich nach Endpunkten gegliedert im Abschnitt 4.3.1.2.1 (Tabelle 4-13).

Aufgrund der Operationalisierung der PD-L1-Expressionsbestimmung in der zVT Vorgabe des G-BA anhand des TPS-Scores (berücksichtigt nur Tumorzellen) und der davon abweichenden Bestimmung des PD-L1-Status in der Studie IMpower130, ist es nicht möglich die Subpopulationen für die Beantwortung der beiden Teilfragestellungen auf Basis von individuellen Patientendaten exakt zu trennen.

Die Subpopulation der Patienten mit einem TPS von ≥ 50 % ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation (Teilfragestellung 1) liegt unabhängig davon, ob TC3 oder TC3/IC3 als beste Annäherung an TPS ≥ 50 % verwendet wird, bei höchstens 19,1 %. Da die Subpopulation für die Beantwortung von Teilfragestellung 2 somit mindestens 80,9 % der WT-Population umfasst, wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitsendpunkte der Teilfragestellung 2 auf die präspezifizierte WT-Population zurückgegriffen (6).

Der Zusatznutzen für Verträglichkeitsendpunkte wird anhand der SAF-WT-Population abgeleitet. Basierend auf der WT-Population entspricht die SAF-WT-Population dem zugelassenen Anwendungsgebiet und inkludiert alle PD-L1-Expressionsgrade. Auf eine separate Darstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit für die NEM-Subpopulation wurde im Rahmen dieses Dokuments verzichtet, da im Rahmen verschiedener Studien (14, 21) die Vergleichbarkeit der Verträglichkeit von Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression mit der Gesamtpopulation für das NSCLC-Patientenkollektiv festgestellt wurde. Abweichend davon werden aus Transparenzgründen alle Ergebnisse zur Wirksamkeit auch auf Basis der NEM-Subpopulation (siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. Diese Subpopulation umfasst die nicht PD-L1 hoch exprimierenden Patienten (keine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3) ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation. Die

Bestimmung der Ausprägung der PD-L1-Expression anhand von TC3 oder IC3 bietet aus Sicht von Roche die bestmögliche Annäherung an die PD-L1-Expression auf Basis des TPS-Score $\geq 50\%$.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Analyse vom 15. März 2018 als confirmatorisch und somit als nutzenbewertungsrelevant für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit anzusehen.

Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zu CnP: Ergebnisse der Zulassungsstudie IMpower130

In nachfolgender Tabelle 4-68 werden die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Studie IMpower130 (Teilfragestellung 2) dargestellt:

Tabelle 4-68: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen aus der Studie IMpower130

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CnP vs. CnP HR [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie (Teilfragestellung 2)
Mortalität		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Gesamtüberleben (WT)	0,79 [0,64;0,98], 0,0298	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Gesamtüberleben (NEoM)	0,78 [0,62;0,99], 0,0446	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Progressionsfreies Überleben IRF (WT)	0,75 [0,62;0,90], 0,0019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben IRF (NEoM)	0,79 [0,64;0,96], 0,0204	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate Inv (WT)	RR: 1,47 [1,24;1,75], < 0,0001 rRR: 0,68 [0,57;0,81]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate Inv (NEoM)	RR: 1,46 [1,20;1,77], 0,0002 rRR: 0,69 [0,56;0,84]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens Inv (WT)	0,60 [0,46;0,79], 0,0002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens Inv (NEoM)	0,67 [0,49;0,91], 0,0106	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		

Endpunkt (Population)	Atezolizumab + CnP vs. CnP HR [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab Kombinationstherapie (Teilfragestellung 2)
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Schmerzen (andere) (WT)	0,75 [0,57;0,97], 0,0256	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.		
Verträglichkeit		
<i>Konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018</i>		
Patienten mit UE Grad 3 – 4 (SAF-WT)	1,24 [1,03;1,49], 0,0260	Zusatznutzen nicht belegt ^a
<i>Patienten mit UE Grad 4 (SAF-WT)</i>	<i>1,61 [1,13;2,31], 0,0084</i>	
Zusatznutzen insgesamt		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>GRAU: Für die Nutzenbewertung relevante WT- Population</p> <p>^a Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; Inv: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NEoM: <u>N</u>icht PD-L1 hoch <u>e</u>xprimierende Patienten <u>o</u>hne EGFR-<u>M</u>utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RR: Relatives Risiko; rRR: Reversiertes relatives Risiko, das den Behandlungseffekt CnP vs. Atezolizumab + CnP angibt; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala ; WT: Wildtyp</p>		

Im Folgenden werden für alle patientenrelevanten Endpunkte das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP dargestellt. Der festgestellte Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf die Teilpopulation der Fragestellung 2.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten, beschrieben durch den Studienendpunkt Gesamtüberleben, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und stellt neben der Reduktion

tumorbedingter Symptome, dem Erhalt der Lebensqualität und der Verlängerung der Zeit bis zum Progress ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten NSCLC ohne Perspektive auf Heilung dar (82–84). Die insgesamt sehr kurze mediane Überlebenszeit von NSCLC-Patienten im Stadium IV von ca. 7 bis 13 Monaten, sowie der geringe Prozentsatz an Patienten, die ein 5-Jahresüberleben erreichen, belegen die Relevanz dieses Endpunkts (127, 128).

Für die WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98], $p = 0,0298$) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP zu versterben. Diese Ergebnisse bedeuteten für betroffene Patienten eine mediane Lebensverlängerung um 4,7 Monate im Vergleich zu CnP (18,6 Monate im Behandlungsarm vs. 13,9 Monate im Kontrollarm). Diese Lebenszeitverlängerung ist insbesondere für NSCLC-Patienten im Stadium IV von großer Bedeutung, da bisherige Therapieansätze – wie oben dargestellt – nur ein sehr kurzes medianes Gesamtüberleben erzielen konnten und den hohen medizinischen Bedarf an lebensverlängernden neuen Therapieoptionen definierten, welchem mit der aktuellen Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP direkt entsprochen wird.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist es wichtig zu berücksichtigen, dass es Patienten unter den Protokoll Versionen 1 – 4 erlaubt war, nach Progression im Kontrollarm in den Interventionsarm (Atezolizumab-Monotherapie) zu wechseln. Unter der Annahme eines positiven Interventionseffekts von Atezolizumab sind die oben genannten Effektschätzer zum Gesamtüberleben daher mit hoher Wahrscheinlichkeit zuungunsten des Interventionsarms verzerrt. Bis zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse am 15. März 2018 wechselten 40,6 % ($n = 93$) Patienten der WT-Population in den Behandlungsarm (Atezolizumab-Monotherapie). Bis zum explorativen Analysezeitpunkt am 4. September 2018 wechselten 41,0 % ($n = 94$) Patienten der WT-Population in den Behandlungsarm (Atezolizumab-Monotherapie). Atezolizumab-Monotherapie ist als Zweitlinientherapie in dieser Indikation eine zugelassene und adäquate Therapie – somit ist die Analyse nach dem Intention-to-treat Prinzip eine verlässliche Analyse mit niedrigem Verzerrungspotential (entspricht der „Treatment-Policy“ Strategie in der Terminologie der Estimands). Diese Analyse beantwortet allerdings die Frage nach dem Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Erstlinientherapie nicht ausreichend. Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Dossier eine statistische Adjustierung mittels einer RPSFTM Analyse durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt für die Erstlinientherapie zu ermitteln und um für den Wechseleffekt zu kontrollieren (entspricht der „Hypothetical“ Strategie in der Terminologie der Estimands). Die RPSFTM-adjustierte Analyse (15. März 2018) in der WT-Population zeigt ein HR von 0,72 (95 %-Bootstrap-KI: 0,534; 0,968) zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP. Dieses HR liegt deutlich unter dem unadjustierten HR von 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,98)]. Die Zusatzanalyse der WT-Patienten, die unter den Protokollversionen $\geq v5$ eingeschlossen wurden und denen somit kein Treatment Switching

innerhalb der Studie erlaubt war, zeigt ebenfalls einen Punktschätzer, der dem mit der RPSFTM-Methode adjustierten HR sehr ähnlich ist. So liegt das HR je nach Analyse zwischen (HR [95 %-KI]: 0,714 [0,414; 1,231]) und (HR [95 %-KI]: 0,744 [0,358; 1,548]). Dies verdeutlicht die Verzerrung des unadjustierten HR zuungunsten von Atezolizumab.

Zusammenfassend lassen sich die Resultate zum Gesamtüberleben als eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung der Lebensdauer beschreiben. Im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV stellen diese Ergebnisse eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP dar. Roche sieht die in der Hauptanalyse gezeigten, für Behandlungswechsel („Treatment Switching“) unadjustierten HR für das Gesamtüberleben als eine Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffektes von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP an. Da der tatsächliche Effekt wahrscheinlich stärker ausgeprägt ist, ist deshalb *mindestens* die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt gerechtfertigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Auswertung des IRF)

Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht indiziert, da eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (21). Durch eine Verzögerung der Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unmittelbar patientenrelevant. Darüber hinaus wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, welche wiederum das Risiko von Nebenwirkungen und Folgekomplikationen birgt.

Die Auswertung des vom IRF beurteilten PFS zeigt in der WT-Population zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90], $p = 0,0019$). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP einen Progress zu erleiden. Der Stellenwert von progressionsfreiem Überleben wird daher neben dem Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik auch im Verzögern des Bedarfs an Folgetherapien, ausgelöst durch die Tumorprogression, gesehen.

Die Resultate zum progressionsfreien Überleben lassen sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV als Linderung der Erkrankung und somit als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP beschreiben. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Tumoransprechen

Auch beim Tumoransprechen handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus (30–33). Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen sowie die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben (26–28) und deswegen mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden sind. Dieser liegt insbesondere in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen.

Objektive Ansprechrates

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Tumoransprechen; beurteilt durch den Prüfarzt) zeigt sich für die WT-Population der Studie IMpower130 zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP (272 Patienten [60,2 %]) im Vergleich zu CnP (93 Patienten [41,0 %]; rRR [95 %-KI]: 0,68 [0,57; 0,81]). Damit sprechen nahezu zwei Drittel der Patienten unter Atezolizumab + CnP auf die Behandlung an. Je nach Ausmaß und Lokalisation der Tumorerkrankung kann dies für die betroffenen Patienten von erheblicher Bedeutung im Sinne der Vermeidung ernsthafter Komplikationen oder der Kontrolle von krankheitsbedingten Symptomen sein.

Die Resultate zur objektiven Ansprechrates lassen sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV als Verringerung schwerwiegender Symptome und somit als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP beschreiben. Hierbei wird ein Progress als schwerwiegendes Symptom angesehen. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Dauer des Ansprechens

In der WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 für die Dauer des Ansprechens ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79], p = 0,0002). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 40 % unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP.

Die Resultate zur Dauer des Ansprechens lassen sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV als Verringerung schwerwiegender Symptome bewerten. Hierbei wird ein Progress als schwerwiegendes Symptom angesehen. Dieses Ergebnis ist auch deshalb relevant, da es in den späteren Therapielinien des NSCLC nur wenige wirksame Therapieoptionen gibt. Die Dauer des Ansprechens unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab + CnP verzögert die Notwendigkeit eines Therapiewechsels auf ein weiteres Behandlungsregime und ist somit unmittelbar als therapie- und patientenrelevantes Ergebnis einzuschätzen. Die deutlichen Vorteile einer Behandlung mit der Kombinationstherapie Atezolizumab + CnP rechtfertigen die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Symptomatik

Im Rahmen einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC der Fall. Je nach Tumorausbreitung dominieren pulmonale Symptome oder Symptome aufgrund der Metastasierung. NSCLC-Metastasen treten vor allem in der Leber, in Gehirn und Rückenmark, den Nebennieren und in den Knochen auf (46). Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Dieses umfasst – neben vielen weiteren möglichen Symptomen – Knochenschädigungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfälle, Lähmungen und Wesensveränderungen (47, 48).

Symptome wie Schmerzen können somit ein Resultat der Metastasen sein. In der palliativen Therapiesituation sind Schmerzen ein schwerwiegendes Symptom, dessen Kontrolle unmittelbare Bedeutung für die Patienten und deren Alltagsbewältigung hat. Können die Schmerzen nicht kontrolliert werden führt dies nicht selten zu einer Hospitalisierung (129). Die adäquate Versorgung von Schmerzen ist ein zentrales Bedürfnis von Patienten der Zielpopulation und direkt an deren Lebensqualität gebunden (130, 131).

Die Erfassung entsprechender Symptome ist daher ein wichtiges Instrument; sowohl zur Einschätzung einer durch die Therapie erreichten Kontrolle der Symptomatik als auch zur Erhebung von therapiebedingten Beeinträchtigungen.

Die Einschätzung, um welche Zielgrößenkategorie es sich bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 handelt, hängt von der Schwere des jeweiligen Symptoms ab. Um die Schwere dieser Symptome für den Patienten bewerten zu können, wurde die Einschätzung der Schwere der jeweiligen Symptome zu Studienbeginn herangezogen. Hierbei wurden die Symptome auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst, wobei höhere Werte für eine höhere Symptomlast sprechen. Eine alternative, häufig vom IQWiG verwendete Methode, die Schwere der Symptome anhand der durch den Prüfarzt gemäß CTCAE bewerteten Intensität unerwünschter Ereignisse zu bestimmen, wurde für die unten beschriebenen Symptome mit statistisch signifikantem Unterschied als nicht sachgerecht empfunden.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

In der WT-Population der Studie IMpower130 wurde in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile in der Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne zusätzliche Symptome wahrnehmen zu müssen.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

In der WT-Population der Studie IMpower130 zeigt sich zum Zeitpunkt der confirmatorischen Datenanalyse vom 15. März 2018 für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Vorteil für Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 0,97], $p = 0,0256$). Dies entspricht einem um 25 % reduziertem Risiko unter einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber einer Therapie mit CnP. Durch die additive Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich signifikante Vorteile in der Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-LC13. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab sowohl von einer Wirksamkeitsverstärkung wie auch zusätzlich von einer Symptomreduktion profitieren können.

Der Ausgangswert zu Zyklus 1 (Baseline) lag für Patienten des Atezolizumab + CnP-Arms im Mittel bei 28,78 Punkten, im CnP-Arm waren es 29,81 Punkte. Daher kann bereits zu Beginn der Therapie von einer erhöhten Symptombelastung durch Schmerzen (andere) ausgegangen werden. Das Symptom Schmerzen (andere) ist damit als schwerwiegendes Symptom zu klassifizieren.

Die Rücklaufquoten waren im Atezolizumab + CnP-Arm über den Studienverlauf hinweg hoch. Über den gesamten Zeitraum lag die Rücklaufquote – bis auf wenige Ausnahmen zu Woche 9, 12 und 120 – bei über 70 %. Im Vergleich dazu sank die Rücklaufquote im CnP-Arm ab Woche 6 auf unter 70 %.

Zusammenfassend lässt sich im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV aufgrund dieser Ergebnisse **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP gegenüber CnP bei der Symptomatik anhand der Ergebnisse des EORTC QLQ-LC13 feststellen.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der EQ-5D VAS wurde in der WT-Population der Studie IMpower130 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile bezüglich des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten, gemessen mit der EQ-5D VAS. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes wahrnehmen zu müssen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der palliativen Onkologie ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel: direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in

der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an (19). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden (58, 59).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMpower130 anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht festgestellt. Trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP ergeben sich keine signifikanten Nachteile bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Patienten von einer Wirksamkeitsverstärkung durch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren können, ohne eine Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität wahrnehmen zu müssen.

Verträglichkeit

Atezolizumab wurde seit Mai 2011 bei mehr als 67.000 Patienten (bei 21.117 Patienten im Rahmen von klinischen Studien und bei 46.699 Patienten außerhalb von klinischen Studien) eingesetzt (132). In der Studie IMpower130 traten keine bislang unbekanntes Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der kombinierten Verabreichung von Atezolizumab mit CnP auf.

In den zur Beurteilung der Verträglichkeit relevanten Hauptkategorien gibt es in den Kategorien Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 5, Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 – 4 (HR [95 %-KI]: 1,24 [1,03; 1,49], $p = 0,0260$) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms. Dieser Unterschied wird durch die Nachteile bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 4 (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,13; 2,31], $p = 0,0084$) getrieben. Bezogen auf die unerwünschten Ereignisse vom Grad 4 zeigten sich insbesondere in der Induktionsphase hämatologische Ereignisse als signifikant häufiger im Atezolizumab + CnP-Arm. In der Regel sind diese Ereignisse jedoch gut behandelbar und klinisch nicht in allen Fällen relevant.

Auf SOC Ebene zeigten sich anteilmäßig nur einzelne unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 – 4 mit einem Unterschied von $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen, welche einen Unterschied zuungunsten des Atezolizumab + CnP-Arms aufwiesen. Dies gilt auch für die Ereignisse der SOC „Erkrankungen der Atemwege und des Mediastinums“, für welche die Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung prädisponiert sind.

Insgesamt entsprechen die in den diskutierten SOC beobachteten Ergebnishäufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sowie die Ergebnishäufigkeiten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dem bislang bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab.

Das Sicherheitsprofil hinsichtlich häufiger unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse zeigt die zu erwartenden und bekannten unerwünschten Ereignisse der Kombination CnP sowie die für eine Krebsimmuntherapie typischen immunvermittelten Ereignisse, die jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtsicherheitsprofil der Dreifachkombination hatten. Weiterhin führten diese nicht dazu, dass statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 im Prüfarm als im Vergleichsarm beobachtet wurden. Des Weiteren führten die unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 – 4, die unter Atezolizumab + CnP statistisch signifikant häufiger auftraten als unter CnP, nicht zu einer statistisch signifikant höheren Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In der Gesamtschau ergeben sich aus den Ergebnissen der Studie IMpower130 keine unerwarteten, neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale. Das beschriebene Verträglichkeitsprofil der Dreifachkombination ist somit insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Therapiezielsetzung bei diesem prognostisch ungünstigen Patientenkollektiv konsistent und in den Behandlungsalltag übertragbar.

Im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse **kein Zusatznutzen** für die Kombinationstherapie aus Atezolizumab + CnP bei der Verträglichkeit festgestellt werden.

Fazit zum Zusatznutzen einer Therapie mit Atezolizumab + CnP gegenüber CnP

Teilfragestellung 1:

Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichender Evidenz kann für die Population der Teilfragestellung 1 kein Zusatznutzen von Atezolizumab + CnP gegenüber Pembrolizumab abgeleitet werden.

Teilfragestellung 2:

Zusammengefasst ergeben sich aus dem Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP, in der für die Nutzenbewertung relevanten WT-Population eindeutige, klinisch relevante Vorteile der Therapie mit Atezolizumab + CnP. Bzgl. des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis für einen *mindestens* geringen Zusatznutzen. Außerdem ergeben sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechraten und Dauer des Ansprechens Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Symptomatik ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit finden sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen. In der Gesamtschau ist die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Population der Teilfragestellung 2 gerechtfertigt.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilfragestellung 1: Patienten mit einem TPS \geq 50 % (PD-L1-Expression) sowie nicht EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert	Nicht belegt
Teilfragestellung 2: Patienten mit einem TPS $<$ 50 % (PD-L1-Expression) oder EGFR-mutiert bzw. ALK-transloziert	Beträchtlich
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TPS: Tumor proportion score	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴,

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
IMpower130 (GO29537)	Studienbericht (Oktober 2018) (12, 13)
	Studienregistereinträge (109, 110)
	Studienpublikation (113)
	Zusatzanalysen (121)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-260: Datum des Gesprächs 14.02.2019; 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 18.06.2019; 2019.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Ausfertigungsdatum: 28.12.2010 zuletzt geändert am 4. Mai 2017. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [aufgerufen 12.04.2019].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in Kraft getreten am 6. März 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf. [aufgerufen 30.04.2019].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden 5.0 vom 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
7. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4):451–5.
8. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. J Thorac Oncol 2017; 12(2):208–22.
9. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. Mod Pathol 2016; 29(10):1165–72.
10. Gadgeel S, Kowanetz M, Zou W, Hirsch FR, Kerr KM, Gandara DR et al. 1296O - Clinical efficacy of atezolizumab (Atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L1 NSCLC: Results from the randomized OAK study. Annals of Oncology 2017; 28(suppl_5).

11. Kowanetz M, Socinski MA, Zou W, McClelland M, Yang N, Chavez AL et al. Abstract CT076: IMpower150: Efficacy of atezolizumab (atezo) plus bevacizumab (bev) and chemotherapy (chemo) in 1L metastatic nonsquamous NSCLC (mNSCLC) across key subgroups. *Cancer Res* 2018; 78(13 Supplement):CT076-CT076.
12. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study GO29537 (IMpower130) - A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients with Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer.; [Report No. 1080283, October 2018].
13. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Addendum - Study GO29537 (IMpower130) - A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients with Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1091091, October 2018.
14. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report Protocol GO28915 - A Phase-III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum containing chemotherapy (OAK): Report No. 1070445 December 2016.
15. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, Giorgi U de et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2018; 391(10122):748–57.
16. Sternberg CN, Loriot Y, James N, Choy E, Castellano D, Lopez-Rios F et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *Eur Urol* 2019; 76(1):73–81.
17. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5 Date: 22 September 2017. [aufgerufen 12.04.2019].
18. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry; [December 2018]. [aufgerufen 12.04.2019].
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–47.

21. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):1008–14.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
23. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: A discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6):657–70.
24. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205–16.
25. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21(7):1404–11.
26. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):2946–54.
27. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: Often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009; 20(3):460–4.
28. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1):26–32.
29. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: Current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev* 2014; 4(1):2.
30. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3665–73.
31. Shin DB, Bang S-M, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med Oncol* 2008; 25(1):81–7.
32. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106(3):494–504.

33. Wu Y-L, Fukuoka M, Mok TSK, Saijo N, Thongprasert S, Yang JCH et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: Post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer* 2013; 81(2):280–7.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO - Band 2: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehenutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Vandetanib: IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012 Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehenutzenbewertung/vandetanib/vandetanib-dgho-stellungnahme-20120705.pdf/@@download/file/Vandetanib%20DGHO%20Stellungnahme%2020120705.pdf>. [aufgerufen 12.04.2019].
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Axitinib: IQWiG Bericht Nr. 149, veröffentlicht am 2. Januar 2013 Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehenutzenbewertung/axitinib/axitinib-dgho-stellungnahme-20130122.pdf>. [aufgerufen 12.04.2019].
37. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993.
38. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000; 36(14):1796–807.
39. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 3rd ed. Brussels: EORTC Quality of Life Study Group; 2001.
40. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):139–44.
41. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1994.
42. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-

- cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006; 17(11):1698–704.
43. Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: Correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012; 21(5):642–9.
 44. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011; 29(1):89–96.
 45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib).: IQWiG-Berichte - Nr. 162. Auftrag: A13-13; Stand: 15.04.2013. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
 46. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S.
 47. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl):1588–94.
 48. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003; 21(1):1-23, vii.
 49. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: Their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20(14):3137–48.
 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 206 (Auftrag A13-41). Stand: 13.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
 51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 151 (Auftrag: A12-15). Stand: 13. 02. 2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%20C%20A7%2035a%20SGB%20V.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
 52. Van Reenen, M., Oppe, M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. Stand: 04.2015. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
 53. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013; 8(8):997–1003.
 54. Erbaycu AE, Goksel T, Eser E, Gursul KK, Basarik B, Oz A et al. The Assessment of the Effect of Changes in Lung Cancer Follow-up Period on the Quality of Life Using

- EQ-5D Questionnaire and Follow Data (AKAYAK-1 Multicenter Project). *UHOD* 2018; 28(1):1–10.
55. Eser S, Göksel T, Erbaycu AE, Baydur H, Başarık B, Yanık AÖ et al. Comparison of generic and lung cancer-specific quality of life instruments for predictive ability of survival in patients with advanced lung cancer. *Springerplus* 2016; 5(1):1833.
 56. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5):365–84.
 57. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70.
 58. Food and Drug Administration. Guidance for Industry – Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims Stand: December 2009. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf>. [aufgerufen 12.04.2019].
 59. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products: EMEA/CHMP/EWP/139391/2004 Stand: 27.07.2005. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf.
 60. Smith AB, Cocks K, Parry D, Taylor M. Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: A comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Qual Life Res* 2014; 23(3):971–6.
 61. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:106.
 62. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:353.
 63. Efficace F, Therasse P, Piccart MJ, Coens C, van Steen K, Welnicka-Jaskiewicz M et al. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: An international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3381–8.
 64. Fang F-M, Liu Y-T, Tang Y, Wang C-J, Ko S-F. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer* 2004; 100(2):425–32.
 65. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(10):1351–7.

66. International Council for Harmonisation (ICH). Maintenance Support Services Organization MedDRA Introductory Guide Version 20.1. September 2017. URL: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_1_english_0.pdf. [aufgerufen 30.04.2019].
67. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.; 2010; URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
68. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL: A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: GO29537; [Version Nr. 8 (Germany)]; October 2018.
69. F. Hoffmann-La Roche Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: GO29537; [Version Nr. 4]; May 2018.
70. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods* 1991; 20(8):2609–31.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Treatment Switching in onkologischen Studien - Arbeitspapier: IQWiG-Berichte – Nr. 678 Auftrag: GA14-04; Version: 1.0; Stand: 30.10.2018.
72. White IR, Babiker AG, Walker S, Darbyshire JH. Randomization-based methods for correcting for treatment changes: Examples from the Concorde trial. *Statist. Med.* 1999; 18(19):2617–34.
73. White IR, Walker S, Babiker AG. strbee: Randomization-based efficacy estimator. *The Stata Journal* 2002; 2(2):140–50.
74. International Council for Harmonisation (ICH). STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS - E9: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE Current Step 4 version; dated 5 February 1998. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
75. Everest L, Shah M, Chan KKW. Comparison of Long-term Survival Benefits in Trials of Immune Checkpoint Inhibitor vs Non-Immune Checkpoint Inhibitor Anticancer Agents Using ASCO Value Framework and ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. *JAMA Netw Open* 2019; 2(7):e196803.
76. White IR. Estimating treatment effects in randomized trials with treatment switching. *Statist. Med.* 2006; 25(9):1619–22.

77. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics – CPMP/ICH/379/95. Stand: 03.1994. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
78. Food and Drug Administration. Guidance for Industry – E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers. Date: 02.2012. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf>. [aufgerufen 12.04.2019].
79. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe; 2017; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=BB8A7656A152E4918FE9AAADB C95C88C.2_cid390?__blob=publicationFile.
80. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. BRE 2012; 9(2):112–21.
81. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. Lung Cancer 2017; 88(3):304–9.
82. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34.- Stand November 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. [aufgerufen 15.05.2019].
83. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0: Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.
84. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 - June 7, 2019.
85. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237.
86. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5(6):649–55.
87. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis F de et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018.
88. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer 2014; 86(1):78–84.

89. Tumei PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(5):417–24.
90. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Document issued on October 26, 2016. [aufgerufen 13.06.2019].
91. European Medicines Agency. ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data - Step 5 - NOTE FOR GUIDANCE ON ETHNIC FACTORS IN THE ACCEPTABILITY OF FOREIGN CLINICAL DATA (CPMP/ICH/289/95): September 1998. [aufgerufen 13.06.2019].
92. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: An update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(5):739–45.
93. Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, Chen C, Zhang X-G. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol* 2011; 28(3):682–8.
94. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10030):1837–46.
95. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515(7528):563–7.
96. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26):2443–54.
97. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066):255–65.
98. Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(8):697–701.
99. Tsao M-S, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5240–7.
100. Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: Clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer* 2018; 17(1):33.

101. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens UM et al. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: A retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8):795–805.
102. Mascoux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92(1):131–9.
103. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, Jänne PA, Pignon J-P, Graziano S et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(17):2173–81.
104. Park JO, Kim S-W, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5233–9.
105. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M, O'Brien MER, Plessen C von, Barata F et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology* 2014; 15(11):1254–62.
106. Kowanetz M, Zou W, Mcclelland M, Gandara DR, Gadgeel S, Rittmeyer A et al. MA 05.09 Pre-Existing Immunity Measured by Teff Gene Expression in Tumor Tissue is Associated with Atezolizumab Efficacy in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11):S1817-S1818.
107. F. Hoffmann-La Roche Ltd. CLINICAL STUDY REPORT - Primary CSR Study GO29436, (IMpower 150) A phase III, open-label, randomized study of MPDL3280A (anti-PDL-1 antibody) in combination with carboplatin + paclitaxel with or without Bevacizumab compared with carboplatin + paclitaxel + bevacizumab in chemotherapy-naive patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer.: Report No. 1077726 January, 2018.
108. European Medicines Agency. Assessment Report Tecentriq - International non-proprietary name: atezolizumab: Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0007/G; 31.01.2019; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
109. ClinicalTrials.gov. NCT02367781 - A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower130). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367781>. [aufgerufen 26.07.2019].
110. EU-CTR. 2014-003206-32 - A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG

- CANCER. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003206-32/DE>. [aufgerufen 26.07.2019].
111. WHO-ICTRP. NCT02367781 - A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367781>. [aufgerufen 26.07.2019].
112. PharmNet.Bund. 2014-003206-32 A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. [aufgerufen 26.07.2019].
113. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(7):924–37.
114. iOMEDICO AG. Tumorregister Lungenkarzinom - Abschlussauswertung Mai 2016. Datenstand 31.01.2016: Roche Pharma AG; Kooperationspartner Arbeitskreis Klinische Studien 2016.
115. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.
116. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) -Studien-gGmbH, iOMEDICO AG. CRISP - Interimauswertung 2018.
117. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: An observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8):1254–61.
118. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2):273–7.
119. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [aufgerufen 07.01.2019].
120. Latimer NR, White IR, Abrams KR, Siebert U. Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: Should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times? *Stat Methods Med Res* 2018:962280218780856.

121. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Zusatzanalysen zum Primary Clinical Study Report - Study GO29537 (IMpower130) - A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients with Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. August 2019.
122. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials: EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1 Date: 13 December 2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
123. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348(6230):124–8.
124. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study Date: 31st May 2001. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf.
125. Windeler J. Externe Validität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2008; 102(4):253–9.
126. International Council for Harmonisation (ICH). GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1): Date: 10 June 1996. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf. [aufgerufen 18.04.2019].
127. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92–8.
128. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17):2055–62.
129. Masel EK, Schur S, Nemecek R, Mayrhofer M, Huber P, Adamidis F et al. Palliative care units in lung cancer in the real-world setting: A single institution's experience and its implications. *Ann Palliat Med* 2017; 6(1):6–13.
130. Bertram L, Stiel S, Elsner F, Radbruch L, Davies A, Nauck F et al. Erfahrungen von Tumorpatienten mit Durchbruchschmerzen und medikamentösen Behandlungen. *Schmerz* 2010; 24(6):605–12.
131. Breivik H, Cherny N, Collett B, Conno F de, Filbet M, Foubert AJ et al. Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1420–33.

132. F. Hoffmann-La Roche. 6th Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)
Reporting Periode: 18 November 2018 to 17 May 2019,

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2019 July 02	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03. Juli 2019	
Zeitsegment	1947 bis 02. Juli 2019 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7)	
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp atezolizumab/ or atezolizumab*.mp.	3.226
2	exp mpdl 3280a/ or (MPDL3280A* or MPDL 3280A* or MPDL-3280A*).mp.	3.405
3	(RG7446* or RG 7446* or RG-7446*).mp.	36
4	(RO5541267* or RO 5541267* or RO-5541267*).mp.	2
5	tecentriq*.mp.	188
6	(1380723-44-3* or 1422185-06-5* or 52CMI0WC3Y*).mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.540
8	lung*.mp. or exp lung/	1.696.005
9	(pulmon* or bronch* or thoraci* or respirator*).mp.	2.004.113
10	8 or 9	2.773.942
11	cancer*.mp. or exp tumor/ or tumo*.mp.	5.791.524
12	exp Adenocarcinoma/ or (carcino* or adenocarcino*).mp.	1.672.079
13	exp neoplasm/ or neoplas*.mp. or exp malignant neoplastic disease/ or exp malignant transformation/ or malignan*.mp.	4.863.771
14	11 or 12 or 13	6.013.257
15	10 and 14	802.251
16	exp lung tumor/	364.725
17	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or (nslc* or non small or nonsmall).mp.	153.600
18	15 or 16 or 17	805.329
19	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.700.388
20	7 and 18	1.903
21	19 and 20	413

Es wurden nur Suchen mit Trefferzahlen in die Verknüpfung der Suchschritte mit aufgenommen.

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 to July 02, 2019	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03. Juli 2019	
Zeitsegment	1946 bis 02. Juli 2019 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7)	
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	atezolizumab.mp.	695
2	(MPDL3280A* or MPDL 3280A* or MPDL-3280A*).mp.	40
3	(RG7446* or RG 7446* or RG-7446*).mp.	1
4	(RO5541267* or RO 5541267* or RO-5541267*).mp.	0
5	tecentriq*.mp.	19
6	(1380723-44-3* or 1422185-06-5* or 52CMI0WC3Y*).mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 5	718
8	lung*.mp. or exp LUNG/	844.997
9	pulmon*.mp. or exp Bronchi/ or bronch*.mp.	859.564
10	(thoraci* or respirator*).mp.	755.354
11	8 or 9 or 10	1.815.553
12	(cancer* or tumo* or malignan*).mp.	3.112.880
13	exp Adenocarcinoma/ or (carcino* or adenocarcino*).mp.	1.114.410
14	exp Neoplasms/ or neoplas*.mp.	3.287.229
15	12 or 13 or 14	4.297.255
16	11 and 15	460.659
17	exp Lung Neoplasms/ or lung cancer*.mp.	265.487
18	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or (nslc* or non small or nonsmall).mp.	71.173
19	16 or 17 or 18	461.709
20	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	883.532
21	7 and 19	331
22	20 and 21	76

Es wurden nur Suchen mit Trefferzahlen in die Verknüpfung der Suchschritte mit aufgenommen.

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03. Juli 2019	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2019 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	atezolizumab*.mp.	455
2	(MPDL3280A* or MPDL 3280A* or MPDL-3280A*).mp.	91
3	(RG7446* or RG 7446* or RG-7446*).mp.	0
4	(RO5541267* or RO 5541267* or RO-5541267*).mp.	62
5	tecentriq*.mp.	38
6	(1380723-44-3* or 1422185-06-5* or 52CMI0WC3Y*).mp.	16
7	1 or 2 or 4 or 5 or 6	466
8	lung*.mp. or exp Lung/	65.827
9	pulmon*.mp. or exp Bronchi/ or bronch*.mp.	68.945
10	(thoraci* or respirator*).mp.	69.911
11	8 or 9 or 10	146.908
12	(cancer* or tumo* or malignan*).mp.	183.178
13	(carcino* or adenocarcino*).mp. or exp Carcinoma/	48.284
14	exp Neoplasms/ or neoplas*.mp.	85.626
15	12 or 13 or 14	209.364
16	11 and 15	31.541
17	exp Lung Neoplasms/ or lung cancer*.mp.	19.654
18	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or (nslc* or non small or nonsmall).mp.	12.683
19	16 or 17 or 18	31.903
20	7 and 19	216

Es wurden nur Suchen mit Trefferzahlen in die Verknüpfung der Suchschritte mit aufgenommen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	01.07.2019	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe (Basic Search; Eingabefeld „Other terms“; Recruitment status = „All studies“)	Treffer
1	atezolizumab (automatisch miteinbezogene Suchtermini und Synonyme: Tecentriq, MPDL3280A, anti-PDL1, RG7446, MPDL 3280A)	356
2	MPDL 3280A (automatisch miteinbezogene Suchtermini und Synonyme: ATEZOLIZUMAB, Tecentriq, anti-PDL1, RG7446, MPDL 3280A)	356
3	RG 7446 (automatisch miteinbezogene Suchtermini und Synonyme: ATEZOLIZUMAB, Tecentriq, MPDL3280A, anti-PDL1, MPDL 3280A)	356
4	RO5541267	61
5	1380723-44-3	0
6	52CMI0WC3Y	0
7	1422185-06-5	0
8	atezolizumab OR MPDL 3280A OR RG 7446 OR RO5541267	356
Suchschritte 1 – 7 dienen lediglich zur Abklärung der Suchbegriffe für die finale Suchstrategie		

Studienregister	WHO ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	01.07.2019	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe (Standard Search; ALL Studies included)	Treffer
1	atezolizumab	418
2	MPDL3280A	129
3	MPDL-3280A	1
4	MPDL 3280A	1
5	MPDL3280A OR MPDL-3280A OR MPDL 3280A	129
6	RG7446	1
7	RG 7446	0
8	RG-7446	0
9	RO5541267	50
10	RO 5541267	1
11	RO-5541267	1
12	RO5541267 OR RO-5541267 OR RO 5541267	50
13	tecentriq	53
14	1380723-44-3	18
15	52CMI0WC3Y	0
16	1422185-06-5	0
17	atezolizumab OR MPDL3280A OR RG7446 OR RO5541267 OR tecentriq OR 1380723-44-3	442
Suchschritte 1 – 16 dienen lediglich zur Abklärung der Suchbegriffe für die finale Suchstrategie		

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

Studienregister	EU-CTR	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	01.07.2019	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
	atezolizumab	120
	MPDL3280A	79
	MPDL-3280A	0
	"MPDL 3280A"	0
	RG7446	1
	"RG 7446"	0
	RG-7446	0
	RO5541267	83
	RO-5541267	1
	"RO 5541267"	0
	tecentriq	80
	1380723-44-3	30
	52CMI0WC3Y	0
	1422185-06-5	0
	atezolizumab OR MPDL3280A OR RG7446 OR RO5541267 OR RO-5541267 OR tecentriq OR 1380723-44-3	124
Suchschritte 1 – 14 dienen lediglich zur Abklärung der Suchbegriffe für die finale Suchstrategie		

Studienregister	PharmNet.Bund	
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
Datum der Suche	01.07.2019	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(FT=?atezolizumab? OR (ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPNAME=?"atezolizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM=?"atezolizumab"?)	59
2	FT=?atezolizumab? OR (ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)	59
3	FT=?atezolizumab?	54
4	(ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)	54

#	Suchbegriffe	Treffer
5	(FT=?MPDL3280A? OR (ASUINN=?"MPDL3280A"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280A"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280A"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL3280A"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL3280A"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL3280A"?)	48
6	FT=?MPDL3280A? OR (ASUINN=?"MPDL3280A"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280A"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280A"?)	47
7	(ASUINN=?"MPDL3280A"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280A"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280A"? OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL3280A"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL3280A"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL3280A"?))	48
8	(FT=?MPDL-3280A? OR (ASUINN=?"MPDL-3280A"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL-3280A"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL-3280A"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL-3280A"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL-3280A"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL-3280A"?)	0
9	(FT=?MPDL 3280A? OR (ASUINN=?"MPDL 3280A"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL 3280A"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL 3280A"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL 3280A"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL 3280A"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL 3280A"?)	0
10	(FT=?RG7446? OR (ASUINN=?"RG7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG7446"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG7446"?)	0
11	(FT=?RG-7446? OR (ASUINN=?"RG-7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG-7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG-7446"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG-7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG-7446"?)	0
12	(FT=?RG 7446? OR (ASUINN=?"RG 7446"? OR ASUSUPPCODE=?"RG 7446"? OR ASUODESCNAME=?"RG 7446"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"RG 7446"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RG 7446"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RG 7446"?)	0
13	(FT=?RO5541267? OR (ASUINN=?"RO5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"RO5541267"? OR ASUODESCNAME=?"RO5541267"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RO5541267"?)	54
14	FT=?RO5541267? OR (ASUINN=?"RO5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"RO5541267"? OR ASUODESCNAME=?"RO5541267"?)	53
15	FT=?RO5541267? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RO5541267"?)	46
16	(ASUINN=?"RO5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"RO5541267"? OR ASUODESCNAME=?"RO5541267"? OR (MEDPROD:MPCODE=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RO5541267?"))	54

#	Suchbegriffe	Treffer
17	(FT=?RO-5541267? OR (ASUINN=?"RO-5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"RO-5541267"? OR ASUODESCNAME=?"RO-5541267"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"RO-5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RO-5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RO-5541267"?)	0
18	(FT=?RO 5541267? OR (ASUINN=?"RO 5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"RO 5541267"? OR ASUODESCNAME=?"RO 5541267"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"RO 5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RO 5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RO 5541267"?)	0
19	(FT=?tecentriq? OR (ASUINN=?"tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"tecentriq"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"tecentriq"?)	42
20	FT=?tecentriq? OR (ASUINN=?"tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"tecentriq"?)	14
21	FT=?tecentriq? OR (MEDPROD:MPCODE=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"tecentriq"?)	41
22	(ASUINN=?"tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"tecentriq"? OR (MEDPROD:MPCODE=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"tecentriq"?)	42
23	ASUCASNR=?"1380723-44-3"?	14
24	(((((FT=?atezolizumab? OR (ASUINN=?"atezolizumab"? OR ASUSUPPCODE=?"atezolizumab"? OR ASUODESCNAME=?"atezolizumab"?)) OR (ASUINN=?"MPDL3280A"? OR ASUSUPPCODE=?"MPDL3280A"? OR ASUODESCNAME=?"MPDL3280A"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"MPDL3280A"? OR MEDPROD:MPNAME=?"MPDL3280A"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"MPDL3280A"?)) OR (ASUINN=?"RO5541267"? OR ASUSUPPCODE=?"RO5541267"? OR ASUODESCNAME=?"RO5541267"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPNAME=?"RO5541267"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"RO5541267"?)) OR (ASUINN=?"tecentriq"? OR ASUSUPPCODE=?"tecentriq"? OR ASUODESCNAME=?"tecentriq"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"tecentriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"tecentriq"?)) OR ASUCASNR=?"1380723-44-3"?	62
Suchschritte 1 – 23 dienen lediglich zur Abklärung der Suchbegriffe für die finale Suchstrategie		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Es wurden für keine der Teilfragestellungen Artikel anhand von Volltexten ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00729664	Multiple Ascending Dose (MDX1105-01). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729664	A2 Falsche Intervention
(2)	NCT01375842	A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375842	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT01455103	Phase 1 Biomarker Study of Anti-PDL-1 in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455103	A1 Falsche Population
(4)	NCT01633970	A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633970	A3 Falscher Komparator
(5)	NCT01656642	A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642	A1 Falsche Population
(6)	NCT01688206	A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688206	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(7)	NCT01846416	A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846416	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT01898117	Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898117	A1 Falsche Population
(9)	NCT01903993	A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR". ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903993	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT01984242	A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984242	A1 Falsche Population
(11)	NCT01988896	Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988896	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02008227	A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008227	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02013219	A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(14)	NCT02031458	A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031458	A2 Falsche Intervention
(15)	NCT02091141	My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091141	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02108652	A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108652	A1 Falsche Population
(17)	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02174172	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174172	A2 Falsche Intervention
(19)	NCT02220842	A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842	A1 Falsche Population
(20)	NCT02291289	A Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02291289	A1 Falsche Population
(21)	NCT02298153	A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298153	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(22)	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299999	A1 Falsche Population
(23)	NCT02302807	A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302807	A1 Falsche Population
(24)	NCT02303951	Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab in Melanoma: NEO-VC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303951	A1 Falsche Population
(25)	NCT02304393	A Study of Selicrelumab (RO7009789) in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304393	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT02311361	Immune Checkpoint Inhibition (Tremelimumab and/or MEDI4736) in Combination With Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311361	A1 Falsche Population
(27)	NCT02314481	Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481	A2 Falsche Intervention
(28)	NCT02322814	A Study of Cobimetinib Plus Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, or Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as Initial Treatment for Participants With Triple-Negative Breast Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322814	A1 Falsche Population
(29)	NCT02323191	A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323191	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(30)	NCT02350673	A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350673	A2 Falsche Intervention
(31)	NCT02366143	A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366143	A2 Falsche Intervention
(32)	NCT02367794	A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367794	A1 Falsche Population
(33)	NCT02400814	MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400814	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT02403271	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT02409342	A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409342	A2 Falsche Intervention
(36)	NCT02409355	A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409355	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(37)	NCT02410512	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410512	A2 Falsche Intervention
(38)	NCT02420821	A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420821	A1 Falsche Population
(39)	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). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425891	A1 Falsche Population
(40)	NCT02431208	A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431208	A1 Falsche Population
(41)	NCT02450331	A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (UC) After Surgical Resection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450331	A1 Falsche Population
(42)	NCT02451423	Neoadjuvant Atezolizumab in Localized Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451423	A1 Falsche Population
(43)	NCT02453984	MPDL3280A-imaging-IST-UMCG. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453984	A2 Falsche Intervention
(44)	NCT02458638	A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458638	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(45)	NCT02463994	A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463994	A2 Falsche Intervention
(46)	NCT02471846	A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471846	A2 Falsche Intervention
(47)	NCT02478099	MPDL3280A-treatment-IST-UMCG. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478099	A2 Falsche Intervention
(48)	NCT02486718	Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486718	A1 Falsche Population
(49)	NCT02495636	Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495636	A2 Falsche Intervention
(50)	NCT02500407	A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500407	A1 Falsche Population
(51)	NCT02508870	A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508870	A1 Falsche Population
(52)	NCT02523469	ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469	A2 Falsche Intervention
(53)	NCT02525757	MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525757	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(54)	NCT02530489	Nab-Paclitaxel and Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530489	A1 Falsche Population
(55)	NCT02541604	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541604	A2 Falsche Intervention
(56)	NCT02543645	A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543645	A2 Falsche Intervention
(57)	NCT02589717	An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589717	A1 Falsche Population
(58)	NCT02594384	A Phase I Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of LAM-002A In Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma (LAM-002A/NHL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594384	A1 Falsche Population
(59)	NCT02596971	A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971	A1 Falsche Population
(60)	NCT02599454	Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599454	A2 Falsche Intervention
(61)	NCT02605915	Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605915	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(62)	NCT02609984	Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609984	A1 Falsche Population
(63)	NCT02620280	Neoadjuvant Therapy in TRIPLe Negative Breast Cancer With antiPDL1. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620280	A1 Falsche Population
(64)	NCT02630186	A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186	A2 Falsche Intervention
(65)	NCT02631577	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577	A1 Falsche Population
(66)	NCT02650713	A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650713	A2 Falsche Intervention
(67)	NCT02655822	Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655822	A2 Falsche Intervention
(68)	NCT02657434	A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657434	A2 Falsche Intervention
(69)	NCT02659384	Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659384	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(70)	NCT02662309	Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662309	A1 Falsche Population
(71)	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935	A2 Falsche Intervention
(72)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	A2 Falsche Intervention
(73)	NCT02708680	Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708680	A1 Falsche Population
(74)	NCT02715531	A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715531	A2 Falsche Intervention
(75)	NCT02716038	Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716038	A2 Falsche Intervention
(76)	NCT02724878	Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724878	A1 Falsche Population
(77)	NCT02729896	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896	A1 Falsche Population
(78)	NCT02733042	A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(79)	NCT02748889	Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748889	A2 Falsche Intervention
(80)	NCT02763579	A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763579	A2 Falsche Intervention
(81)	NCT02777710	Evaluation of Safety and Activity of an Anti-PDL1 Antibody (DURVALUMAB) Combined With CSF-1R TKI (PEXIDARTINIB) in Patients With Metastatic/Advanced Pancreatic or Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777710	A1 Falsche Population
(82)	NCT02784483	Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784483	A1 Falsche Population
(83)	NCT02788279	A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma (COTEZO IMblaze370). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788279	A1 Falsche Population
(84)	NCT02792192	Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792192	A1 Falsche Population
(85)	NCT02794571	Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794571	A2 Falsche Intervention
(86)	NCT02807636	Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807636	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(87)	NCT02811497	Study of Azacitidine and Durvalumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811497	A1 Falsche Population
(88)	NCT02813785	A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813785	A1 Falsche Population
(89)	NCT02814669	Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814669	A1 Falsche Population
(90)	NCT02825940	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously (IV) as a Single Agent or in Combination With Chemotherapy in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825940	A2 Falsche Intervention
(91)	NCT02839707	Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839707	A1 Falsche Population
(92)	NCT02840058	Interest of Anti-telomerase T CD4 Immune Responses for Predicting the Effectiveness of Immunotherapies Targeting PD1 / PDL1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840058	A5 Falscher Studientyp
(93)	NCT02844816	Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844816	A1 Falsche Population
(94)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Untreated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(95)	NCT02848651	A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848651	A2 Falsche Intervention
(96)	NCT02849496	Olaparib With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Non-HER2-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849496	A1 Falsche Population
(97)	NCT02862275	Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862275	A2 Falsche Intervention
(98)	NCT02871323	Durvalumab in Treating Patients With Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871323	A1 Falsche Population
(99)	NCT02873195	Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02873195	A1 Falsche Population
(100)	NCT02876224	Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876224	A1 Falsche Population
(101)	NCT02876510	ACTolog in Patients With Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876510	A2 Falsche Intervention
(102)	NCT02880046	Study of Polyfunctionality of Anti-tumor T Lymphocytes in Cancerology: Potential Biomarker for Emerging Immunotherapies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880046	A5 Falscher Studientyp
(103)	NCT02883062	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883062	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(104)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	A2 Falsche Intervention
(105)	NCT02891824	ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891824	A1 Falsche Population
(106)	NCT02892318	A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892318	A1 Falsche Population
(107)	NCT02902029	Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902029	A1 Falsche Population
(108)	NCT02908672	A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908672	A1 Falsche Population
(109)	NCT02912559	Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912559	A1 Falsche Population
(110)	NCT02914470	Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914470	A1 Falsche Population
(111)	NCT02919449	Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919449	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(112)	NCT02921269	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921269	A1 Falsche Population
(113)	NCT02924883	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (BC) Who Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924883	A1 Falsche Population
(114)	NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833	A1 Falsche Population
(115)	NCT02927301	A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927301	A2 Falsche Intervention
(116)	NCT02928406	A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928406	A1 Falsche Population
(117)	NCT02935361	Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935361	A1 Falsche Population
(118)	NCT02951767	A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951767	A1 Falsche Population
(119)	NCT02982694	Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982694	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(120)	NCT02989584	A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989584	A1 Falsche Population
(121)	NCT02992912	Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992912	A2 Falsche Intervention
(122)	NCT02994576	Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576	A2 Falsche Intervention
(123)	NCT02997228	Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997228	A1 Falsche Population
(124)	NCT03007719	Functional Imaging of T-Cell Activation With [18F]F-AraG in Urothelial Carcinoma Patients Receiving Neoadjuvant Therapy or Patients With Cancer Receiving Standard of Care Anti-PD-1/L1. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007719	A1 Falsche Population
(125)	NCT03014648	Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648	A2 Falsche Intervention
(126)	NCT03016312	A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312	A1 Falsche Population
(127)	NCT03023423	A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(128)	NCT03024216	Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024216	A1 Falsche Population
(129)	NCT03024437	Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024437	A1 Falsche Population
(130)	NCT03024996	A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024996	A1 Falsche Population
(131)	NCT03029832	A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029832	A1 Falsche Population
(132)	NCT03035890	Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890	A2 Falsche Intervention
(133)	NCT03038100	A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038100	A1 Falsche Population
(134)	NCT03041311	Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041311	A1 Falsche Population
(135)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(136)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	A2 Falsche Intervention
(137)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814	A1 Falsche Population
(138)	NCT03056599	Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599	A1 Falsche Population
(139)	NCT03059667	Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059667	A1 Falsche Population
(140)	NCT03063762	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063762	A1 Falsche Population
(141)	NCT03073525	Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073525	A1 Falsche Population
(142)	NCT03074513	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513	A1 Falsche Population
(143)	NCT03087864	PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087864	A1 Falsche Population
(144)	NCT03093922	A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093922	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(145)	NCT03101280	A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Advanced Gynecologic Cancers and Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101280	A1 Falsche Population
(146)	NCT03102242	Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102242	A2 Falsche Intervention
(147)	NCT03108131	Cobimetinib and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced or Refractory Rare Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108131	A1 Falsche Population
(148)	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801	A1 Falsche Population
(149)	NCT03120676	Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03120676	A1 Falsche Population
(150)	NCT03125902	A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125902	A1 Falsche Population
(151)	NCT03125928	Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125928	A1 Falsche Population
(152)	NCT03127007	Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127007	A1 Falsche Population
(153)	NCT03133390	Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133390	A1 Falsche Population
(154)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(155)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	A2 Falsche Intervention
(156)	NCT03141684	Atezolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed and Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141684	A1 Falsche Population
(157)	NCT03147040	AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATezOlizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147040	A1 Falsche Population
(158)	NCT03148418	A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech– and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148418	A5 Falscher Studientyp
(159)	NCT03154827	A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154827	A1 Falsche Population
(160)	NCT03158389	NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158389	A1 Falsche Population
(161)	NCT03164993	Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164993	A1 Falsche Population
(162)	NCT03170960	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(163)	NCT03174197	Atezolizumab in Combination With Temozolomide and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174197	A1 Falsche Population
(164)	NCT03175432	Study of BEvacizumab in Combination With ATezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175432	A1 Falsche Population
(165)	NCT03176173	Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173	A2 Falsche Intervention
(166)	NCT03178552	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552	A2 Falsche Intervention
(167)	NCT03178851	Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178851	A1 Falsche Population
(168)	NCT03179943	Atezolizumab + Guadecitabine in Patients With Checkpoint Inhibitor Refractory or Resistant Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179943	A1 Falsche Population
(169)	NCT03181100	Atezolizumab With Chemotherapy in Treating Patients With Anaplastic or Poorly Differentiated Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181100	A1 Falsche Population
(170)	NCT03191786	A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(171)	NCT03193190	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193190	A1 Falsche Population
(172)	NCT03196401	A Study of Durvalumab (Anti-PDL1) Plus Radiation Therapy for the Treatment of Solitary Bone Plasmacytoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196401	A1 Falsche Population
(173)	NCT03197935	A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197935	A1 Falsche Population
(174)	NCT03199885	Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199885	A1 Falsche Population
(175)	NCT03201458	Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery or Gallbladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201458	A1 Falsche Population
(176)	NCT03202316	Atezolizumab, Cobimetinib, and Eribulin in Treating Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202316	A1 Falsche Population
(177)	NCT03206047	Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206047	A1 Falsche Population
(178)	NCT03206203	Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206203	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(179)	NCT03208712	Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208712	A1 Falsche Population
(180)	NCT03212469	A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469	A2 Falsche Intervention
(181)	NCT03228368	The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368	A2 Falsche Intervention
(182)	NCT03228537	Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228537	A1 Falsche Population
(183)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	A2 Falsche Intervention
(184)	NCT03232593	A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232593	A2 Falsche Intervention
(185)	NCT03237780	Atezolizumab With or Without Eribulin Mesylate in Treating Patients With Recurrent Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237780	A1 Falsche Population
(186)	NCT03256344	A Safety Study of Talimogene Laherparepvec Combined With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256344	A1 Falsche Population
(187)	NCT03262454	Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262454	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(188)	NCT03264066	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264066	A2 Falsche Intervention
(189)	NCT03267940	Study of PEGPH20 With Cisplatin (CIS) and Gemcitabine (GEM); PEGPH20 With Atezolizumab, CIS, and GEM; and CIS and GEM Alone in Participants With Previously Untreated, Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267940	A1 Falsche Population
(190)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372	A1 Falsche Population
(191)	NCT03272217	Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Previously Untreated Metastatic/Unresectable Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272217	A1 Falsche Population
(192)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153	A1 Falsche Population
(193)	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468	A1 Falsche Population
(194)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563	A1 Falsche Population
(195)	NCT03281369	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (G/GEJ) (Morpheus-Gastric Cancer). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281369	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(196)	NCT03281954	Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281954	A1 Falsche Population
(197)	NCT03285763	A Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285763	A2 Falsche Intervention
(198)	NCT03287050	Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287050	A1 Falsche Population
(199)	NCT03289962	A Study of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289962	A2 Falsche Intervention
(200)	NCT03292172	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Clinical Activity of RO6870810 and Atezolizumab (PD-L1 Antibody) in Participants With Advanced Ovarian Cancer or Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292172	A1 Falsche Population
(201)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334	A2 Falsche Intervention
(202)	NCT03312530	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312530	A1 Falsche Population
(203)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(204)	NCT03316417	Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316417	A5 Falscher Studientyp
(205)	NCT03321643	Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643	A1 Falsche Population
(206)	NCT03321695	A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321695	A5 Falscher Studientyp
(207)	NCT03330886	A Study of the Safety of Atezolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Argentina. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330886	A1 Falsche Population
(208)	NCT03337698	A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698	A2 Falsche Intervention
(209)	NCT03340376	Doxorubicin Alone Versus Atezolizumab Alone Versus Doxorubicin and Atezolizumab in Recurrent Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340376	A1 Falsche Population
(210)	NCT03340558	Atezolizumab Monotherapy vs Atezolizumab Plus Cobimetinib in Liver Metastases From Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340558	A1 Falsche Population
(211)	NCT03353831	Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353831	A1 Falsche Population
(212)	NCT03354936	ANRS CO24 OncoVIHAC (Onco VIH Anti Checkpoint). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354936	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(213)	NCT03357224	PARCT: Trial of Atezolizumab in Relapsed/Refractory Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357224	A1 Falsche Population
(214)	NCT03359239	Atezolizumab Given in Combination With a Personalized Vaccine in Patients With Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359239	A1 Falsche Population
(215)	NCT03363867	BEACON - Targeting the C1 Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363867	A1 Falsche Population
(216)	NCT03369964	A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964	A1 Falsche Population
(217)	NCT03371017	A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371017	A1 Falsche Population
(218)	NCT03371992	Pilot Study of Nilotinib 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992	A2 Falsche Intervention
(219)	NCT03386721	Basket Study to Evaluate the Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386721	A2 Falsche Intervention
(220)	NCT03387540	Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardio-vascular Adverse Reactions. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540	A5 Falscher Studientyp
(221)	NCT03390296	Pfizer Immunotherapy Combinations for Acute Myeloid Leukemia (AML) Multi-Arm Study 1. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(222)	NCT03394885	Atezolizumab With Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Newly-Diagnosed Advanced-Stage Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03394885	A1 Falsche Population
(223)	NCT03395899	Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395899	A1 Falsche Population
(224)	NCT03399071	Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071	A1 Falsche Population
(225)	NCT03399643	A Study to Investigate The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Inoperable Locally-Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract (Announce). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399643	A1 Falsche Population
(226)	NCT03409016	Biomarkers of Immune-Related Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409016	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
(227)	NCT03417544	Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417544	A1 Falsche Population
(228)	NCT03421288	Phase II Study of Atezolizumab + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421288	A1 Falsche Population
(229)	NCT03422523	Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422523	A1 Falsche Population
(230)	NCT03424005	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Inoperable Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424005	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(231)	NCT03430518	Durvalumab and Eribulin in Her2-negative Metastatic Breast Cancer and Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430518	A1 Falsche Population
(232)	NCT03434379	A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma [IMbrave150]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434379	A1 Falsche Population
(233)	NCT03436563	M7824 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer or With Advanced Solid Tumors With Microsatellite Instability. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436563	A2 Falsche Intervention
(234)	NCT03438318	Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438318	A2 Falsche Intervention
(235)	NCT03448835	Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin, Docetaxel and Atezolizumab in Resectable Gastric and GE-junction Cancer (PANDA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448835	A1 Falsche Population
(236)	NCT03452137	A Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) as Adjuvant Therapy After Definitive Local Therapy in Patients With High-Risk Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452137	A1 Falsche Population
(237)	NCT03455556	Anetumab Ravnansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455556	A2 Falsche Intervention
(238)	NCT03456063	A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456063	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(239)	NCT03463057	The Feasibility and Clinical Efficacy of Atezolizumab Consolidation Treatment in High Risk (IPI > 2) DLBCL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463057	A1 Falsche Population
(240)	NCT03464942	Stereotactic Radiation and Immunotherapy in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464942	A1 Falsche Population
(241)	NCT03465891	Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465891	A1 Falsche Population
(242)	NCT03473756	Phase 1b/2 Study of Rogaratinib (BAY1163877) in Combination With Atezolizumab in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473756	A1 Falsche Population
(243)	NCT03474094	Clinical and Biological Activity of an Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Operable Localised Soft Tissue Sarcomas Patients to be Treated With Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474094	A1 Falsche Population
(244)	NCT03483012	Atezolizumab + Stereotactic Radiation in Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483012	A1 Falsche Population
(245)	NCT03492242	Immune CHeckpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242	A5 Ungeeigneter Studientyp
(246)	NCT03498222	Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498222	A2 Falsche Intervention
(247)	NCT03498521	A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498521	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(248)	NCT03498716	A Study Comparing Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) In Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients With Operable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498716	A1 Falsche Population
(249)	NCT03502785	INO-5401 + INO-9012 in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502785	A1 Falsche Population
(250)	NCT03513952	Atezolizumab and CYT107 in Treating Participants With Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513952	A1 Falsche Population
(251)	NCT03519295	A Study of mDCF in Combination or Not With Atezolizumab in Advanced Squamous Cell Anal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519295	A1 Falsche Population
(252)	NCT03524170	Radiation Therapy and M7824 in Treating Patients With Metastatic Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524170	A1 Falsche Population
(253)	NCT03526432	Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526432	A1 Falsche Population
(254)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887	A2 Falsche Intervention
(255)	NCT03526900	Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526900	A2 Falsche Intervention
(256)	NCT03533283	An Open-Label Phase IB Study of RO7082859 and Atezolizumab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(257)	NCT03540420	Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540420	A1 Falsche Population
(258)	NCT03548428	Stereotaxic Body Irradiation of Oligometastase in Sarcoma (Stereosarc). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548428	A1 Falsche Population
(259)	NCT03554083	Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554083	A1 Falsche Population
(260)	NCT03555149	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03555149	A1 Falsche Population
(261)	NCT03556839	Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556839	A1 Falsche Population
(262)	NCT03559647	The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559647	A1 Falsche Population
(263)	NCT03563716	A Study of MTIG7192A in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563716	A2 Falsche Intervention
(264)	NCT03566485	Atezolizumab and Cobimetinib or Idasanutlin in Participants With Stage IV or Unresectable Recurrent Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566485	A1 Falsche Population
(265)	NCT03577132	The Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab Treatment in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577132	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(266)	NCT03579472	M7824 and Eribulin Mesylate in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579472	A1 Falsche Population
(267)	NCT03588039	Study of Oraxol and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588039	A2 Falsche Intervention
(268)	NCT03595592	Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595592	A1 Falsche Population
(269)	NCT03598270	Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598270	A1 Falsche Population
(270)	NCT03600701	Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600701	A2 Falsche Intervention
(271)	NCT03603184	Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTend. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603184	A1 Falsche Population
(272)	NCT03612791	Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612791	A2 Falsche Intervention
(273)	NCT03614949	SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614949	A1 Falsche Population
(274)	NCT03616691	Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616691	A2 Falsche Intervention
(275)	NCT03618953	This is a Trial of MG1-E6E7 With Ad-E6E7 and Atezolizumab in Patients With HPV Associated Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618953	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(276)	NCT03620435	Trimodal Therapy Plus Atezolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620435	A1 Falsche Population
(277)	NCT03625141	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625141	A1 Falsche Population
(278)	NCT03628716	CV301 Combined With PD-1/L1 Blockade in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628716	A1 Falsche Population
(279)	NCT03637764	Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637764	A2 Falsche Intervention
(280)	NCT03644823	Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644823	A2 Falsche Intervention
(281)	NCT03645330	A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645330	A2 Falsche Intervention
(282)	NCT03647956	Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647956	A1 Falsche Population
(283)	NCT03650348	PRS-343 in Combination With Atezolizumab in HER2-Positive Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650348	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(284)	NCT03654833	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654833	A1 Falsche Population
(285)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094	A1 Falsche Population
(286)	NCT03673787	A Trial of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673787	A2 Falsche Intervention
(287)	NCT03686332	PEnile Cancer Radio- and Immunotherapy CLinical Exploration Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686332	A1 Falsche Population
(288)	NCT03689855	Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689855	A1 Falsche Population
(289)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014	A1 Falsche Population
(290)	NCT03693573	A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Clear Cell or Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693573	A1 Falsche Population
(291)	NCT03694262	The EndoBARR Trial (Endometrial Bevacizumab, Atezolizumab, Rucaparib). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694262	A1 Falsche Population
(292)	NCT03695380	A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695380	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(293)	NCT03697850	Atezolizumab After Chemo-radiotherapy for MIBC Patients Not Eligible for Radical Cystectomy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697850	A1 Falsche Population
(294)	NCT03698461	Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698461	A1 Falsche Population
(295)	NCT03708224	Phase II Study of Perioperative Immunotherapy in Patients With Advanced Non-Virally Associated Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708224	A1 Falsche Population
(296)	NCT03713944	Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713944	A2 Falsche Intervention
(297)	NCT03721653	FOLFOXIRI + Bev + Atezo vs FOLFOXIRI + Bev as First-line Treatment of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721653	A1 Falsche Population
(298)	NCT03721679	Poly-ICLC (Hiltonol) and Anti-PD1 or Anti-PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721679	A2 Falsche Intervention
(299)	NCT03726879	A Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726879	A1 Falsche Population
(300)	NCT03730012	A Study of ASP2215 (Gilteritinib) Combined With Atezolizumab in Patients With Relapsed or Treatment Refractory FMS-like Tyrosine Kinase (FLT3) Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03730012	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(301)	NCT03735121	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735121	A2 Falsche Intervention
(302)	NCT03737123	Trial of Atezolizumab Plus Chemotherapy After Progression on Single Agent PD-1 or PD-L1 in Cisplatin-ineligible Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737123	A1 Falsche Population
(303)	NCT03738228	Atezolizumab Before and/or With Chemoradiotherapy in Immune System Activation in Patients With Node Positive Stage IB2, II, IIIB, or IVA Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738228	A1 Falsche Population
(304)	NCT03755791	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab Versus Sorafenib in Subjects With Advanced HCC Who Have Not Received Previous Systemic Anticancer Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755791	A1 Falsche Population
(305)	NCT03756298	Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Capecitabine Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756298	A1 Falsche Population
(306)	NCT03762018	BEAT-meso: Bevacizumab and Atezolizumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03762018	A1 Falsche Population
(307)	NCT03767075	A Modular Multi-Basket Trial to Improve Personalized Medicine in Cancer Patients (Basket of Baskets). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767075	A2 Falsche Intervention
(308)	NCT03768063	A Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd Sponsored Atezolizumab Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768063	A5 Ungeeigneter Studientyp

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(309)	NCT03774732	PD-(L)1 Inhibitors With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732	A2 Falsche Intervention
(310)	NCT03775265	Chemoradiotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Localized Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775265	A1 Falsche Population
(311)	NCT03782207	A Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782207	A5 Ungeeigneter Studientyp
(312)	NCT03784326	Atezolizumab, Oxaliplatin, and Fluorouracil in Treating Patients With Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784326	A1 Falsche Population
(313)	NCT03786419	A Study of Atezolizumab in Unresectable or Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786419	A1 Falsche Population
(314)	NCT03786692	Phase II Randomized Trial of Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab+/- Atezolizumab in Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786692	A2 Falsche Intervention
(315)	NCT03787602	This Study Evaluates KRT-232, a Novel Oral Small Molecule Inhibitor of MDM2, for the Treatment of Patients With (p53WT) Merkel Cell Carcinoma Who Have Failed Anti-PD-1/ PD-L1 Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787602	A1 Falsche Population
(316)	NCT03790397	Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790397	A2 Falsche Intervention
(317)	NCT03799835	Atezolizumab Plus One-year BCG Bladder Instillation in BCG-naive High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799835	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(318)	NCT03800836	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab and Paclitaxel or Nab-Paclitaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800836	A1 Falsche Population
(319)	NCT03801304	Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801304	A1 Falsche Population
(320)	NCT03802604	Combination of Talimogene Laherparepvec With Atezolizumab in Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802604	A1 Falsche Population
(321)	NCT03811002	Chemoradiation With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811002	A1 Falsche Population
(322)	NCT03818061	Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818061	A1 Falsche Population
(323)	NCT03818997	Combination of Targeted and Immunotherapy for Advanced Biliary Tract and Esophagogastric Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818997	A1 Falsche Population
(324)	NCT03821246	Neoadjuvant Atezolizumab With or Without Enzalutamide in Localized Prostate Cancer Given Before Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03821246	A1 Falsche Population
(325)	NCT03829501	Safety and Efficacy of KY1044 and Atezolizumab in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829501	A2 Falsche Intervention
(326)	NCT03835949	Study of TJ004309 in Combination With Atezolizumab (Tecentriq®) in Patients With Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835949	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(327)	NCT03836066	Atezolizumab Plus Bevacizumab in First Line NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836066	A2 Falsche Intervention
(328)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	A2 Falsche Intervention
(329)	NCT03850028	Molecular Imaging Using Radiolabeled Atezolizumab to Assess Atezolizumab Biodistribution in Lymphoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850028	A1 Falsche Population
(330)	NCT03866239	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Cibisatamab in Combination With Atezolizumab After Pretreatment With Obinutuzumab in Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866239	A1 Falsche Population
(331)	NCT03868046	Autoantibodies in Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors (AUTENTIC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
(332)	NCT03869190	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869190	A1 Falsche Population
(333)	NCT03871036	Improve Checkpoint-blockade Response in Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871036	A1 Falsche Population
(334)	NCT03881878	TAHP for Patients With HER2-positive Early Breast Cancer and Subsequent AHP Adjuvant tHerapy After Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881878	A1 Falsche Population
(335)	NCT03892525	Study of Intratumoral Selicrelumab With Atezolizumab in Patients With Refractory or Relapsed B Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892525	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(336)	NCT03894007	Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894007	A1 Falsche Population
(337)	NCT03896074	Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First Line in NSCLC Patients (BEAT). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896074	A2 Falsche Intervention
(338)	NCT03901573	High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-I7. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901573	A1 Falsche Population
(339)	NCT03911219	Study to Evaluate the Impact of eHealth Monitoring on Overall Survival in Patients With Metastatic NSCLC or SCLC Under 1st-line Treatment With Atezolizumab and Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911219	A2 Falsche Intervention
(340)	NCT03915678	Atezolizumab Combined With Intratumoral G100 AnD Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915678	A2 Falsche Intervention
(341)	NCT03922477	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Administered in Combination With Hu5F9-G4 to Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922477	A1 Falsche Population
(342)	NCT03922997	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Previously-Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922997	A1 Falsche Population
(343)	NCT03926260	Early Assessment of Response to Treatment of Metastatic Lung Tumors Based on Circulating Tumor DNA. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926260	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
(344)	NCT03946358	Combination of UCPVax Vaccine and Atezolizumab for the Treatment of Human Papillomavirus Positive Cancers (VolATIL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03946358	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(345)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Metastatic TNBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2 Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	A1 Falsche Population
(346)	NCT03955198	A Multicentric Phase II, Open-label Study Evaluating the Efficacy of the Combination of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy With the Anti-PDL1 Immune Checkpoint Inhibitor Durvalumab in NSCLC Patients With 1 to 4 Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955198	A2 Falsche Intervention
(347)	NCT03961698	Evaluation of IPI-549 Combined With Front-line Treatments in Pts. With Triple-Negative Breast Cancer or Renal Cell Carcinoma (MARIO-3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961698	A1 Falsche Population
(348)	NCT03973333	Safety and Efficacy of IMC-C103C as Monotherapy and in Combination With Atezolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973333	A2 Falsche Intervention
(349)	NCT03973879	Combination of PVSRIPO and Atezolizumab for Adults With Recurrent Malignant Glioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973879	A1 Falsche Population
(350)	NCT03976518	Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Rare Histologies (CHANCE Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976518	A2 Falsche Intervention
(351)	NCT03977194	Study of Atezolizumab in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Receiving Monthly Carboplatin With Weekly Paclitaxel Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977194	A2 Falsche Intervention
(352)	NCT03977467	Atezolizumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977467	A1 Falsche Population
(353)	NCT03979066	Study Evaluating NEOadjuvant Immunotherapy in Resectable PANCreatic Ductal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979066	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(354)	NCT03982173	Basket Trial for Combination Therapy With Durvalumab (Anti-PDL1) (MEDI4736) and Tremelimumab (Anti-CTLA4) in Patients With Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982173	A2 Falsche Intervention
(355)	NCT03991403	Study of Atezolizumab Combination Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in EGRF Mutation or ALK Translocation NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991403	A1 Falsche Population
ICTRP			
(356)	CTRI/2017/08/009196	Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009196	A1 Falsche Population
(357)	CTRI/2017/10/010010	A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (IMpassion131). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010010	A1 Falsche Population
(358)	CTRI/2017/11/010690	A clinical trial to study the efficacy and safety of Atezolizumab compared with standard Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010690	A1 Falsche Population
(359)	CTRI/2018/05/014028	A clinical trial to compare the effects, of atezolizumab versus placebo on patients with locally advanced cancer of the head and neck region. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014028	A1 Falsche Population
(360)	DRKS00006121	A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006121	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(361)	DRKS00006316	A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006316	A5 Falscher Studientyp
(362)	DRKS00006434	A Phase II, Randomized Study of Atezolizumab Administered as Monotherapy or In Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib In Patients With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006434	A1 Falsche Population
(363)	DRKS00007129	A PHASE Ib STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF MPDL3280A ADMINISTERED WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007129	A1 Falsche Population
(364)	DRKS00007603	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY [IMvigor211]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007603	A1 Falsche Population
(365)	DRKS00009468	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With PD-L1-Selected, High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer After Cystectomy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009468	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(366)	DRKS00010692	AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010692	A2 Falsche Intervention
(367)	DRKS00010846	A Phase II Study Investigating Preoperative MPDL3280A in Operable Transitional Cell Carcinoma of the Bladder (ABACUS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010846	A1 Falsche Population
(368)	DRKS00011440	A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011440	A1 Falsche Population
(369)	DRKS00012388	A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012388	A1 Falsche Population
(370)	EUCTR2013-001484-23-NL	Study with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumab in advanced breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001484-23-NL	A1 Falsche Population
(371)	EUCTR2013-001546-34-DE	Treatment of malignant melanoma with the combination of Vemurafenib, Cobimetinib, and Atezolizumab, including an integrated biomarker study: a phase II EADO trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001546-34-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(372)	EUCTR2014-001017-61-IT	A clinical trial evaluating tumour marker-driven treatment choices for advanced colorectal cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001017-61-IT	A1 Falsche Population
(373)	EUCTR2014-002835-32-DK	A Study of RO7009789 in Combination with MPDL3280A in Patients with Locally Advanced and Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002835-32-DK	A2 Falsche Intervention
(374)	EUCTR2014-003231-19-CZ	A comparative study of MPDL3280A versus chemotherapy in patients with advanced bladder cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003231-19-CZ	A1 Falsche Population
(375)	EUCTR2014-004684-20-ES	Phase 3 study of immunotherapy combined with growth factor inhibitors compared to conventional sunitinib for advanced kidney cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004684-20-ES	A1 Falsche Population
(376)	EUCTR2014-004697-41-DK	A Trial of Anti-PD-L1 Antibody (MPDL3280A) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004697-41-DK	A1 Falsche Population
(377)	EUCTR2014-005017-23-DE	Neoadjuvant therapy in TRIPLe negative breast cancer with antiPDL1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005017-23-DE	A1 Falsche Population
(378)	EUCTR2014-005490-37-BE	A trial of MPDL3280A and nab-Paclitaxel in metastatic triple negative breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005490-37-BE	A1 Falsche Population
(379)	EUCTR2014-005490-37-DE	A trial of MPDL3280A and nab-Paclitaxel in metastatic triple negative breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005490-37-DE	A8 Dublette

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(380)	EUCTR2015-000269-30-DE	An open-label, multicohort, phase II study of Atezolizumab in advanced solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000269-30-DE	A2 Falsche Intervention
(381)	EUCTR2015-001112-35-GB	A phase II study investigating use of the drug MPDL3280A before surgery in bladder cancer patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001112-35-GB	A1 Falsche Population
(382)	EUCTR2015-001112-35-NL	A phase II study investigating use of the drug MPDL3280A before surgery in bladder cancer patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001112-35-NL	A8 Dublette
(383)	EUCTR2015-002752-27-DE	In this trial patients with newly diagnosed glioblastoma with an unmethylated MGMT-promoter are treated with targeted substances according to the results of a molecular and genomic characterization of their tumor tissue. One out of 8 drugs is given to the patient in combination with radiotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002752-27-DE	A1 Falsche Population
(384)	EUCTR2015-004189-27-DE	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Participants With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004189-27-DE	A1 Falsche Population
(385)	EUCTR2015-005097-37-DE	A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005097-37-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(386)	EUCTR2015-005097-37-FR	A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005097-37-FR	A8 Dublette
(387)	EUCTR2015-005097-37-GR	A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005097-37-GR	A8 Dublette
(388)	EUCTR2015-005471-24-AT	A study of atezolizumab compared to placebo for subjects with late relapse ovarian cancer receiving a treatment with platinum-based chemotherapy and bevacizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005471-24-AT	A1 Falsche Population
(389)	EUCTR2015-005471-24-FR	A study of atezolizumab compared to placebo for subjects with late relapse ovarian cancer receiving a treatment with platinum-based chemotherapy and bevacizumab. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005471-24-FR	A8 Dublette
(390)	EUCTR2016-000250-35-ES	A Study of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin plus placebo in Patients With Untreated Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000250-35-ES	A1 Falsche Population
(391)	EUCTR2016-000547-14-BE	A trial comparing doxorubicin versus atezolizumab versus doxorubicin and atezolizumab in cervical cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000547-14-BE	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(392)	EUCTR2016-002579-83-ES	A study of Daratumumab combined with Atezolizumab versus Atezolizumab in Previously Treated Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002579-83-ES	A2 Falsche Intervention
(393)	EUCTR2016-003579-22-ES	A Study Exploring the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination with Obinutuzumab or Rituximab Anti-CD20 Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Marginal Zone Lymphoma and Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003579-22-ES	A1 Falsche Population
(394)	EUCTR2016-003695-47-IE	A Study to Compare Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients With Operable Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003695-47-IE	A1 Falsche Population
(395)	EUCTR2016-003795-49-FR	Immunotherapy (atezolizumab) or chemotherapy as second-lin therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003795-49-FR	A1 Falsche Population
(396)	EUCTR2016-004165-58-GB	A Study of MOXR0916 in Combination with Atezolizumab versus Atezolizumab Alone in Patients with Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004165-58-GB	A1 Falsche Population
(397)	EUCTR2016-004526-41-BE	A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004526-41-BE	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(398)	EUCTR2016-004734-22-DE	A Study of Atezolizumab with Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared with Placebo and Chemotherapy in Patients with Early Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004734-22-DE	A1 Falsche Population
(399)	EUCTR2016-004744-11-NL	PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004744-11-NL	A1 Falsche Population
(400)	EUCTR2016-005019-42-FR	A clinical trial aiming to assess the effect of an immunotherapy for the treatment of soft tissue sarcomas treated by radiotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005019-42-FR	A1 Falsche Population
(401)	EUCTR2016-005061-31-FR	EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR	A1 Falsche Population
(402)	EUCTR2017-000076-28-ES	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: blood-first assay screening trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000076-28-ES	A2 Falsche Intervention
(403)	EUCTR2017-000202-37-DE	Evaluation of treatment combination Atezolizumab/Bevacizumab +/- Chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000202-37-DE	A1 Falsche Population
(404)	EUCTR2017-000830-68-NL	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination with Venetoclax, with or Without Atezolizumab, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000830-68-NL	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(405)	EUCTR2017-000830-68-SE	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination with Venetoclax, with or Without Atezolizumab, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000830-68-SE	A8 Dublette
(406)	EUCTR2017-001409-34-SI	A Study of Atezolizumab to investigate long term safety and efficacy in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001409-34-SI	A2 Falsche Intervention
(407)	EUCTR2017-001428-23-NL	Study to assess the effect of carboplatin and atezolizumab in patients with metastatic lobular breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001428-23-NL	A1 Falsche Population
(408)	EUCTR2017-001483-38-ES	Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab in urothelial carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001483-38-ES	A1 Falsche Population
(409)	EUCTR2017-001483-38-FR	Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab in urothelial carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001483-38-FR	A8 Dublette
(410)	EUCTR2017-001979-23-DE	Comparison of a standard chemotherapy with additional medication for patients with operable gastric cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001979-23-DE	A1 Falsche Population
(411)	EUCTR2017-002237-29-HU	A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are 60 Years or Older - The BATTLE Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002237-29-HU	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(412)	EUCTR2017-002857-12-DE	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with Atezolizumab or Placebo in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002857-12-DE	A2 Falsche Intervention
(413)	EUCTR2017-002857-12-HU	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with Atezolizumab or Placebo in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002857-12-HU	A8 Dublette
(414)	EUCTR2017-002857-12-PL	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with Atezolizumab or Placebo in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-small cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002857-12-PL	A2 Falsche Intervention
(415)	EUCTR2017-002857-12-SE	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with Atezolizumab or Placebo in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002857-12-SE	A8 Dublette
(416)	EUCTR2017-002857-12-SI	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with Atezolizumab or Placebo in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002857-12-SI	A8 Dublette
(417)	EUCTR2017-003185-27-FR	A non-comparative randomized phase II study evaluating atezolizumab in combination with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for the treatment of metastatic or unresectable locally advanced squamous cell anal carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003185-27-FR	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(418)	EUCTR2017-003511-20-NL	Imaging with a radioactively-labeled antibody against PDL-1 in patients with lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003511-20-NL	A1 Falsche Population
(419)	EUCTR2017-003622-33-FR	Randomized Phase II Trial Assessing Atezolizumab in Locally Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003622-33-FR	A1 Falsche Population
(420)	EUCTR2017-003680-35-ES	Trial assessing atezolizumab (anti-PD-L1) as treatment option for patients with mycosis fungoides/sezary syndrome having progressed under or after previous therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003680-35-ES	A1 Falsche Population
(421)	EUCTR2017-003854-17-NL	Pre-operative capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in gastric cancer (PANDA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003854-17-NL	A1 Falsche Population
(422)	EUCTR2017-004512-19-FR	_. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004512-19-FR	A1 Falsche Population
(423)	EUCTR2017-004572-62-DK	A comparative trial of either immunotherapy after combined chemo-radiotherapy, or chemo-radophtherapy alone for patients with limited disease small-cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004572-62-DK	A1 Falsche Population
(424)	EUCTR2017-005108-89-ES	A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005108-89-ES	A5 Ungeeigneter Studientyp
(425)	EUCTR2017-005108-89-SE	A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005108-89-SE	A8 Dublette

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(426)	EUCTR2017-005154-11-ES	Study to assess efficacy of Atezolizumab in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005154-11-ES	A2 Falsche Intervention
(427)	EUCTR2018-000309-21-ES	Study to investigate INO-5401 + INO-9012 in Subjects Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000309-21-ES	A1 Falsche Population
(428)	EUCTR2018-000390-67-BE	Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination with Atezolizumab in Patients with Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000390-67-BE	A2 Falsche Intervention
(429)	EUCTR2018-000603-17-NL	A Phase 2 study of atezolizumab with or without radiotherapy in penile cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000603-17-NL	A1 Falsche Population
(430)	EUCTR2018-000759-41-ES	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-Type Melanoma with Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma with Central Nervous System Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000759-41-ES	A1 Falsche Population
(431)	EUCTR2018-000759-41-HU	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-Type Melanoma with Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma with Central Nervous System Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000759-41-HU	A8 Dublette

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(432)	EUCTR2018-000977-62-GB	BARBICAN: investigating AKT inhibitors in combination with immunotherapy and chemotherapy in patients with triple negative breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000977-62-GB	A1 Falsche Population
(433)	EUCTR2018-001744-62-FR	A multicenter, open label, phase II trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib and atezolizumab in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001744-62-FR	A2 Falsche Intervention
(434)	EUCTR2018-001807-35-FR	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001807-35-FR	A1 Falsche Population
(435)	EUCTR2018-001881-40-CZ	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab or Placebo in Combination with Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel + Trastuzumab +Pertuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001881-40-CZ	A1 Falsche Population
(436)	EUCTR2018-001881-40-DE	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab or Placebo in Combination with Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel + Trastuzumab +Pertuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001881-40-DE	A8 Dublette
(437)	ISRCTN11965217	A trial to assess whether the addition of atezolizumab to current standard treatment for patients with relapsed or refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, who are not able to have high dose therapy, improves survival outcomes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11965217	A1 Falsche Population
(438)	JPRN-JapicCTI-132208	Phase I Clinical Study of MPDL3280A in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132208	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(439)	JPRN-JapicCTI-142530	A Phase 3 Study of Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142530	A1 Falsche Population
(440)	JPRN-JapicCTI-142596	A Phase 2 Study of Atezolizumab in Patients With PD-L1 Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142596	A2 Falsche Intervention
(441)	JPRN-JapicCTI-142739	A Study of atezolizumab Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142739	A1 Falsche Population
(442)	JPRN-JapicCTI-152899	A Phase III Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-paclitaxel in Patients With Stage IV Squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152899	A1 Falsche Population
(443)	JPRN-JapicCTI-152901	A Comparative Study of atezolizumab(MPDL3280A)With standard chemotherapy in Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152901	A2 Falsche Intervention
(444)	JPRN-JapicCTI-152942	A Phase III Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152942	A2 Falsche Intervention
(445)	JPRN-JapicCTI-152983	A Study of ATEZOLIZUMAB (Anti-PD-L1 Antibody) in combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152983	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(446)	JPRN-JapicCTI-153087	A Phase III Study of Atezolizumab Treatment Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection [IMvigor010]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153087	A1 Falsche Population
(447)	JPRN-JapicCTI-163144	Atezolizumab Adjuvant phase 3 study in Lung Cancer [IMpower010]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163144	A2 Falsche Intervention
(448)	JPRN-JapicCTI-163197	A Phase III Study of atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [IMpower132]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163197	A2 Falsche Intervention
(449)	JPRN-JapicCTI-163282	A Phase III Study of atezolizumab or Placebo in Combination With Nab-paclitaxel For Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [IMpassion130]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163282	A1 Falsche Population
(450)	JPRN-JapicCTI-163303	A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [IMpower133]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163303	A1 Falsche Population
(451)	JPRN-JapicCTI-163325	A PHASE I STUDY OF CODRITUZUMAB, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163325	A1 Falsche Population
(452)	JPRN-JapicCTI-163330	PHASE I STUDY OF GDC-0919 AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH OTHER ANTICANCER DRUGS IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163330	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(453)	JPRN-JapicCTI-163427	FOLLOW-UP STUDY OF ATEZOLIZUMAB FOR UC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163427	A1 Falsche Population
(454)	JPRN-JapicCTI-173481	A PHASE III PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB(ANTI-PD-L1 ANTIBODY)AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AT HIGH RISK OF DEVELOPING METASTASIS FOLLOWING NEPHRECTOMY. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173481	A1 Falsche Population
(455)	JPRN-JapicCTI-173523	Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173523	A1 Falsche Population
(456)	JPRN-JapicCTI-173529	A STUDY OF ATEZOLIZUMAB VERSUS PLACEBO ADMINISTERED IN COMBINATION WITH PACLITAXEL, CARBOPLATIN, AND BEVACIZUMAB TO PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED STAGE III OR STAGE IV OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, OR PRIMARY PERITONEAL CANCER [IMaGYN050]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173529	A1 Falsche Population
(457)	JPRN-JapicCTI-173574	IMbassador250: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173574	A1 Falsche Population
(458)	JPRN-JapicCTI-173607	Phase I Study of Cobimetinib as a Single Agent or in Combination with other Anticancer Agents in Patients with Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173607	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(459)	JPRN-JapicCTI-173764	PHASE I STUDY OF RO6958688 +/- OTHER ANTI-CANCER AGENTS IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173764	A1 Falsche Population
(460)	JPRN-JapicCTI-173806	A study of atezolizumab in combination with other treatments in patients with solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173806	A1 Falsche Population
(461)	JPRN-JapicCTI-173815	A Phase III Study of MPDL3280A (Atezolizumab) with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (IMpassion131). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173815	A1 Falsche Population
(462)	JPRN-JapicCTI-183836	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183836	A2 Falsche Intervention
(463)	JPRN-JapicCTI-183876	A phase III study of atezolizumab in patients with hepatocellular carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183876	A1 Falsche Population
(464)	JPRN-JapicCTI-184028	A Study Comparing Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) In Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients With Operable Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion030). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184028	A1 Falsche Population
(465)	JPRN-JapicCTI-184038	A Phase II Study of Atezolizumab with Bevacizumab for Patients with Non-Small Cell Non-Squamous Cell Lung Cancer (At Be Study) (Investigator-Initiated Clinical Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184038	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(466)	JPRN-JapicCTI-184055	Follow-up study in participants previously enrolled in atezolizumab study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184055	A5 Ungeeigneter Studientyp
(467)	JPRN-JapicCTI-184060	A Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) as Adjuvant Therapy After Definitive Local Therapy in Patients With High-Risk Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184060	A1 Falsche Population
(468)	JPRN-JapicCTI-184133	Biomarker study of Atezolizumab plus Bevacizumab for PD-L1 High Non-Sq NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184133	A2 Falsche Intervention
(469)	JPRN-JapicCTI-184241	A Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer (IMpassion050). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184241	A1 Falsche Population
(470)	JPRN-JapicCTI-194565	A multicentre, open-label, randomized Phase III Study of Atezolizumab with Platinum-Pemetrexed with or without Bevacizumab for Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (WJOG11218L Investigator-Initiated Clinical Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194565	A2 Falsche Intervention
(471)	JPRN-JapicCTI-194725	Phase I study of RO6874281 in patients with advanced solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194725	A2 Falsche Intervention
(472)	JPRN-jRCT2031180060	Bladder Preservation Therapy in combination with Atezolizumab and Radiation Therapy for invasive bladder cancer, a phase II, open-label, multicenter study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031180060	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(473)	JPRN-jRCTs031180055	Efficacy of anti-PD-L1 antibody in anti PD-1 antibody resistant non-small cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180055	A2 Falsche Intervention
(474)	JPRN-UMIN000031584	Phase III study of ramucirumab plus docetaxel versus atezolizumab for PD-L1-negative or weakly positive advanced non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. (EMERALD study) (WJOG10317L). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031584	A1 Falsche Population
(475)	JPRN-UMIN000031978	TECENTRIQ Drug Use Surveillance (advanced or recurrent non-small cell lung cancer). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031978	A5 Ungeeigneter Studientyp
(476)	JPRN-UMIN000032585	Phase II study of atezolizumab for advanced non-small-cell lung cancer patients not indicative of cytotoxic chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032585	A5 Ungeeigneter Studientyp
(477)	JPRN-UMIN000033133	Prospective multicenter observational study of atezolizumab in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033133	A2 Falsche Intervention
(478)	JPRN-UMIN000033142	Accompanying research of Phase II study of atezolizumab for advanced non-small-cell lung cancer patients not indicative of cytotoxic chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033142	A5 Ungeeigneter Studientyp
(479)	JPRN-UMIN000034373	A phase II, multicenter study to investigate the safety and efficacy of atezolizumab monotherapy as a sequential therapy following chemoradiotherapy in patients with locally advanced unresectable esophageal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034373	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(480)	JPRN-UMIN000034849	A prospective study of efficacy and safety of atezolizumab for patients with non-small cell lung cancer and interstitial pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034849	A2 Falsche Intervention
(481)	JPRN-UMIN000035567	An exploratory study to evaluate biomarkers of prospective multicenter observational study of atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer :J-TAIL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035567	A2 Falsche Intervention
(482)	JPRN-UMIN000035616	Prospective observational study of anti-PD-L1 antibody drug atezolizumab for non small cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035616	A2 Falsche Intervention
(483)	KCT0002936	A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002936	A1 Falsche Population
(484)	KCT0003426	Randomized, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab plus capecitabine Adjuvant Therapy compared to Capecitabine monotherapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer with Residual Invasive Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003426	A1 Falsche Population
(485)	KCT0003774	Docetaxel plus Atezolizumab plus Herceptin SC and Pertuzumab for Patients with Early Breast Cancer and Atezolizumab plus Herceptin SC and Pertuzumab chemotherapy after Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003774	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(486)	KCT0004043	RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL+BEVACIZUMAB COMPARED WITH PEMETREXED + CISPLATIN OR CARBOPLATIN WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004043	A2 Falsche Intervention
(487)	NCT01375842	A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PDL1] Antibody) to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375842	A2 Falsche Intervention
(488)	NCT01633970	A Study of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01633970	A3 Falscher Komparator
(489)	NCT01656642	A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656642	A1 Falsche Population
(490)	NCT01688206	A Study of Vanucizumab (RO5520985) Alone or in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688206	A2 Falsche Intervention
(491)	NCT01846416	A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01846416	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(492)	NCT01898117	Triple-B Study; Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898117	A1 Falsche Population
(493)	NCT01903993	A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR". ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903993	A2 Falsche Intervention
(494)	NCT01984242	A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984242	A1 Falsche Population
(495)	NCT01988896	Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988896	A2 Falsche Intervention
(496)	NCT02008227	A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008227	A2 Falsche Intervention
(497)	NCT02013219	A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(498)	NCT02031458	A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02031458	A2 Falsche Intervention
(499)	NCT02091141	My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091141	A2 Falsche Intervention
(500)	NCT02108652	A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 2). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02108652	A1 Falsche Population
(501)	NCT02174172	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02174172	A2 Falsche Intervention
(502)	NCT02220842	A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220842	A1 Falsche Population
(503)	NCT02298153	A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298153	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(504)	NCT02302807	A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302807	A1 Falsche Population
(505)	NCT02303951	Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab in Melanoma: NEO-VC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303951	A1 Falsche Population
(506)	NCT02304393	A Study of Selicrelumab (RO7009789) in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304393	A2 Falsche Intervention
(507)	NCT02314481	Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481	A2 Falsche Intervention
(508)	NCT02322814	A Study of Cobimetinib Plus Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, or Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as Initial Treatment for Participants With Triple-Negative Breast Cancer That Has Spread. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02322814	A1 Falsche Population
(509)	NCT02323191	A Study of Emactuzumab and Atezolizumab Administered in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323191	A2 Falsche Intervention
(510)	NCT02350673	A Study of Intravenous (IV) Cergutuzumab Amunaleukin and Atezolizumab in Combination in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350673	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(511)	NCT02366143	A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02366143	A2 Falsche Intervention
(512)	NCT02367781	A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367781	A7 Registereintrag ohne Daten
(513)	NCT02367794	A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367794	A1 Falsche Population
(514)	NCT02400814	MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400814	A2 Falsche Intervention
(515)	NCT02409342	A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02409342	A2 Falsche Intervention
(516)	NCT02409355	A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02409355	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(517)	NCT02410512	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of MOXR0916 and Atezolizumab (Also Known as MPDL3280A or Anti-PD-L1) in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410512	A2 Falsche Intervention
(518)	NCT02420821	A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420821	A1 Falsche Population
(519)	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). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02425891	A1 Falsche Population
(520)	NCT02431208	A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431208	A1 Falsche Population
(521)	NCT02450331	A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (UC) After Surgical Resection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450331	A1 Falsche Population
(522)	NCT02451423	Neoadjuvant Atezolizumab in Localized Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451423	A1 Falsche Population
(523)	NCT02453984	MPDL3280A-imaging-IST-UMCG. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453984	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(524)	NCT02458638	A Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458638	A2 Falsche Intervention
(525)	NCT02463994	A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02463994	A2 Falsche Intervention
(526)	NCT02471846	A Study of GDC-0919 and Atezolizumab Combination Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471846	A2 Falsche Intervention
(527)	NCT02478099	MPDL3280A-treatment-IST-UMCG. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478099	A2 Falsche Intervention
(528)	NCT02486718	Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486718	A1 Falsche Population
(529)	NCT02495636	Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495636	A2 Falsche Intervention
(530)	NCT02500407	A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500407	A1 Falsche Population
(531)	NCT02508870	A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508870	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(532)	NCT02525757	MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525757	A2 Falsche Intervention
(533)	NCT02530489	Nab-Paclitaxel and Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530489	A1 Falsche Population
(534)	NCT02541604	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Preliminary Efficacy of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Pediatric and Young Adult Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541604	A2 Falsche Intervention
(535)	NCT02543645	A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543645	A2 Falsche Intervention
(536)	NCT02589717	An Expanded Access Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589717	A1 Falsche Population
(537)	NCT02594384	A Phase I Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of LAM-002A In Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma (LAM-002A/NHL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02594384	A1 Falsche Population
(538)	NCT02596971	A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596971	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(539)	NCT02599454	Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599454	A2 Falsche Intervention
(540)	NCT02605915	Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605915	A1 Falsche Population
(541)	NCT02609984	Trial of CMB305 and Atezolizumab in Patients With Sarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609984	A1 Falsche Population
(542)	NCT02620280	Neoadjuvant Therapy in TRIPLe Negative Breast Cancer With antiPDL1. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620280	A1 Falsche Population
(543)	NCT02630186	A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630186	A2 Falsche Intervention
(544)	NCT02631577	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631577	A1 Falsche Population
(545)	NCT02650713	A Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of RO6958688 in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced and/or Metastatic Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Positive Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02650713	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(546)	NCT02655822	Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655822	A2 Falsche Intervention
(547)	NCT02657434	A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657434	A2 Falsche Intervention
(548)	NCT02659384	Anti-programmed Cell Death-1 Ligand 1 (aPDL-1) Antibody Atezolizumab, Bevacizumab and Acetylsalicylic Acid in Recurrent Platinum Resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659384	A1 Falsche Population
(549)	NCT02662309	Preoperative MPDL3280A in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662309	A1 Falsche Population
(550)	NCT02708680	Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With aTN Breast Cancer With Phase 1b Lead In. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02708680	A1 Falsche Population
(551)	NCT02715531	A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination With Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715531	A2 Falsche Intervention
(552)	NCT02716038	Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716038	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(553)	NCT02724878	Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02724878	A1 Falsche Population
(554)	NCT02729896	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729896	A1 Falsche Population
(555)	NCT02748889	Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748889	A2 Falsche Intervention
(556)	NCT02763579	A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763579	A2 Falsche Intervention
(557)	NCT02784483	Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784483	A1 Falsche Population
(558)	NCT02788279	A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma (COTEZO IMblaze370). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788279	A1 Falsche Population
(559)	NCT02792192	Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792192	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(560)	NCT02794571	Safety and Pharmacokinetics (PK) of Escalating Doses of MTIG7192A as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02794571	A2 Falsche Intervention
(561)	NCT02807636	Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807636	A1 Falsche Population
(562)	NCT02813785	A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813785	A1 Falsche Population
(563)	NCT02814669	Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02814669	A1 Falsche Population
(564)	NCT02825940	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Administered Intravenously (IV) as a Single Agent or in Combination With Chemotherapy in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825940	A2 Falsche Intervention
(565)	NCT02839707	Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride With Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02839707	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(566)	NCT02844816	Atezolizumab in Treating Patients With Recurrent BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02844816	A1 Falsche Population
(567)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Untreated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623	A1 Falsche Population
(568)	NCT02848651	A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848651	A2 Falsche Intervention
(569)	NCT02849496	Olaparib With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849496	A1 Falsche Population
(570)	NCT02862275	Atezolizumab in Treating Patients With Cancer Following Adoptive Cell Transfer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862275	A2 Falsche Intervention
(571)	NCT02873195	Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02873195	A1 Falsche Population
(572)	NCT02876224	Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876224	A1 Falsche Population
(573)	NCT02876510	ACTolog in Patients With Solid Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876510	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(574)	NCT02883062	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Atezolizumab Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Stage II-III Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883062	A1 Falsche Population
(575)	NCT02891824	ATALANTE: Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated With Chemotherapy+Bevacizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02891824	A1 Falsche Population
(576)	NCT02892318	A Study Evaluating the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered in Combination With Immunomodulatory Agents in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02892318	A1 Falsche Population
(577)	NCT02902029	Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902029	A1 Falsche Population
(578)	NCT02908672	A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908672	A1 Falsche Population
(579)	NCT02912559	Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912559	A1 Falsche Population
(580)	NCT02914470	Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914470	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(581)	NCT02919449	Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919449	A2 Falsche Intervention
(582)	NCT02921269	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921269	A1 Falsche Population
(583)	NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833	A1 Falsche Population
(584)	NCT02927301	A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927301	A2 Falsche Intervention
(585)	NCT02928406	A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02928406	A1 Falsche Population
(586)	NCT02935361	Guadecitabine and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia That Is Refractory or Relapsed. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935361	A1 Falsche Population
(587)	NCT02951767	A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951767	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(588)	NCT02982694	Study With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Chemotherapy Resistant, MSI-like, Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982694	A1 Falsche Population
(589)	NCT02989584	A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Cisplatin + Gemcitabine Before Surgery to Remove the Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989584	A1 Falsche Population
(590)	NCT02992912	Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992912	A2 Falsche Intervention
(591)	NCT02994576	Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994576	A2 Falsche Intervention
(592)	NCT02997228	Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997228	A1 Falsche Population
(593)	NCT03014648	Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03014648	A2 Falsche Intervention
(594)	NCT03016312	A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016312	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(595)	NCT03023423	A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023423	A2 Falsche Intervention
(596)	NCT03024216	Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients Who Have Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03024216	A1 Falsche Population
(597)	NCT03024437	Atezolizumab in Combination With Entinostat and Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03024437	A1 Falsche Population
(598)	NCT03024996	A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03024996	A1 Falsche Population
(599)	NCT03029832	A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029832	A1 Falsche Population
(600)	NCT03038100	A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03038100	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(601)	NCT03041311	Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03041311	A1 Falsche Population
(602)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	A2 Falsche Intervention
(603)	NCT03059667	Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059667	A1 Falsche Population
(604)	NCT03063762	Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Unresectable Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063762	A1 Falsche Population
(605)	NCT03073525	Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03073525	A1 Falsche Population
(606)	NCT03074513	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074513	A1 Falsche Population
(607)	NCT03087864	PDL-1 Targeting in Resectable Oesophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087864	A1 Falsche Population
(608)	NCT03093922	A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093922	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(609)	NCT03101280	A Combination Study of Rucaparib and Atezolizumab in Participants With Advanced Gynecologic Cancers and Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101280	A1 Falsche Population
(610)	NCT03102242	Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03102242	A2 Falsche Intervention
(611)	NCT03108131	Cobimetinib and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced or Refractory Rare Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108131	A1 Falsche Population
(612)	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801	A1 Falsche Population
(613)	NCT03120676	Study of Atezolizumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03120676	A1 Falsche Population
(614)	NCT03125902	A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125902	A1 Falsche Population
(615)	NCT03125928	Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125928	A1 Falsche Population
(616)	NCT03127007	Safety and Efficacy of Atezolizumab Combined to Preoperative Radio-chemotherapy in Localized Rectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127007	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(617)	NCT03133390	Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133390	A1 Falsche Population
(618)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	A2 Falsche Intervention
(619)	NCT03141684	Atezolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed and Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141684	A1 Falsche Population
(620)	NCT03147040	AssessinG Efficacy of Carboplatin and ATEzolizumab in Metastatic Lobular Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147040	A1 Falsche Population
(621)	NCT03148418	A Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella A). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148418	A5 Falscher Studientyp
(622)	NCT03154827	A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are 60 Years or Older - The BATTLE Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03154827	A1 Falsche Population
(623)	NCT03158389	NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158389	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(624)	NCT03164993	Atezolizumab Combined With Immunogenic Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164993	A1 Falsche Population
(625)	NCT03170960	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960	A2 Falsche Intervention
(626)	NCT03174197	Atezolizumab in Combination With Temozolomide and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03174197	A1 Falsche Population
(627)	NCT03175432	Study of BEvacizumab in Combination With Atezolizumab in Patients With Untreated Melanoma Brain Metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175432	A1 Falsche Population
(628)	NCT03178552	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178552	A2 Falsche Intervention
(629)	NCT03178851	Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous Immunotherapy and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178851	A1 Falsche Population
(630)	NCT03179943	Atezolizumab + Guadecitabine in Patients With Checkpoint Inhibitor Refractory or Resistant Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179943	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(631)	NCT03181100	Atezolizumab With Chemotherapy in Treating Patients With Anaplastic or Poorly Differentiated Thyroid Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181100	A1 Falsche Population
(632)	NCT03191786	A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191786	A2 Falsche Intervention
(633)	NCT03193190	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Participants With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193190	A1 Falsche Population
(634)	NCT03197935	A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197935	A1 Falsche Population
(635)	NCT03199885	Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199885	A1 Falsche Population
(636)	NCT03201458	Atezolizumab With or Without Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery or Gallbladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201458	A1 Falsche Population
(637)	NCT03202316	Atezolizumab, Cobimetinib, and Eribulin in Treating Patients With Chemotherapy Resistant Metastatic Inflammatory Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202316	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(638)	NCT03206047	Atezolizumab, Guadecitabine, and CDX-1401 Vaccine in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206047	A1 Falsche Population
(639)	NCT03206203	Carboplatin With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206203	A1 Falsche Population
(640)	NCT03208712	Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208712	A1 Falsche Population
(641)	NCT03228368	The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228368	A2 Falsche Intervention
(642)	NCT03228537	Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228537	A1 Falsche Population
(643)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	A2 Falsche Intervention
(644)	NCT03232593	A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03232593	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(645)	NCT03237780	Atezolizumab With or Without Eribulin Mesylate in Treating Patients With Recurrent Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237780	A1 Falsche Population
(646)	NCT03256344	A Safety Study of Talimogene Laherparepvec Combined With Atezolizumab for Triple Negative Breast Cancer and Colorectal Cancer With Liver Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256344	A1 Falsche Population
(647)	NCT03262454	Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03262454	A1 Falsche Population
(648)	NCT03264066	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03264066	A2 Falsche Intervention
(649)	NCT03267940	Study of PEGPH20 With Cisplatin (CIS) and Gemcitabine (GEM); PEGPH20 With Atezolizumab, CIS, and GEM; and CIS and GEM Alone in Participants With Previously Untreated, Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267940	A1 Falsche Population
(650)	NCT03272217	Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Previously Untreated Metastatic/Unresectable Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272217	A1 Falsche Population
(651)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273153	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(652)	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468	A1 Falsche Population
(653)	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563	A1 Falsche Population
(654)	NCT03281369	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (G/GEJ) (Morpheus-Gastric Cancer). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281369	A1 Falsche Population
(655)	NCT03281954	Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281954	A1 Falsche Population
(656)	NCT03285763	A Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285763	A2 Falsche Intervention
(657)	NCT03289962	A Study of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289962	A2 Falsche Intervention
(658)	NCT03292172	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Clinical Activity of RO6870810 and Atezolizumab (PD-L1 Antibody) in Participants With Advanced Ovarian Cancer or Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03292172	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(659)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	A2 Falsche Intervention
(660)	NCT03312530	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312530	A1 Falsche Population
(661)	NCT03316417	Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03316417	A5 Falscher Studientyp
(662)	NCT03321643	Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321643	A1 Falsche Population
(663)	NCT03321695	A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321695	A5 Falscher Studientyp
(664)	NCT03330886	A Study of the Safety of Atezolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Argentina. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330886	A1 Falsche Population
(665)	NCT03337698	A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337698	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(666)	NCT03340376	Doxorubicin Alone Versus Atezolizumab Alone Versus Doxorubicin and Atezolizumab in Recurrent Cervical Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340376	A1 Falsche Population
(667)	NCT03340558	Atezolizumab Monotherapy vs Atezolizumab Plus Cobimetinib in Liver Metastases From Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340558	A1 Falsche Population
(668)	NCT03353831	Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353831	A1 Falsche Population
(669)	NCT03357224	PARCT: Trial of Atezolizumab in Relapsed/Refractory Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357224	A1 Falsche Population
(670)	NCT03359239	Atezolizumab Given in Combination With a Personalized Vaccine in Patients With Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359239	A1 Falsche Population
(671)	NCT03363867	BEACON - Targeting the C1 Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363867	A1 Falsche Population
(672)	NCT03369964	A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03369964	A1 Falsche Population
(673)	NCT03371017	A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03371017	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(674)	NCT03371992	Pilot Study of Niloten 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03371992	A2 Falsche Intervention
(675)	NCT03386721	Basket Study to Evaluate the Therapeutic Activity of RO6874281 as a Combination Therapy in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386721	A2 Falsche Intervention
(676)	NCT03394885	Atezolizumab With Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Newly-Diagnosed Advanced-Stage Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03394885	A1 Falsche Population
(677)	NCT03395899	Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395899	A1 Falsche Population
(678)	NCT03399643	A Study to Investigate The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Inoperable Locally-Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma Of The Urinary Tract (Announce). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399643	A1 Falsche Population
(679)	NCT03417544	Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417544	A1 Falsche Population
(680)	NCT03421288	Phase II Study of Atezolizumab + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421288	A1 Falsche Population
(681)	NCT03422523	Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422523	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(682)	NCT03424005	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Inoperable Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424005	A1 Falsche Population
(683)	NCT03434379	A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma [IMbrave150]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434379	A1 Falsche Population
(684)	NCT03438318	Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03438318	A2 Falsche Intervention
(685)	NCT03448835	Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin, Docetaxel and Atezolizumab in Resectable Gastric and GE-junction Cancer (PANDA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448835	A1 Falsche Population
(686)	NCT03452137	A Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) as Adjuvant Therapy After Definitive Local Therapy in Patients With High-Risk Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03452137	A1 Falsche Population
(687)	NCT03455556	Anetumab Ravtansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455556	A2 Falsche Intervention
(688)	NCT03456063	A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03456063	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(689)	NCT03463057	The Feasibility and Clinical Efficacy of Atezolizumab Consolidation Treatment in High Risk (IPI > 2) DLBCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463057	A1 Falsche Population
(690)	NCT03464942	Stereotactic Radiation and Immunotherapy in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464942	A1 Falsche Population
(691)	NCT03465891	Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465891	A1 Falsche Population
(692)	NCT03473756	Phase 1b/2 Study of Rogaratinib (BAY1163877) in Combination With Atezolizumab in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473756	A1 Falsche Population
(693)	NCT03474094	Clinical and Biological Activity of an Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Operable Localised Soft Tissue Sarcomas Patients to be Treated With Radiotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474094	A1 Falsche Population
(694)	NCT03483012	Atezolizumab + Stereotactic Radiation in Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483012	A1 Falsche Population
(695)	NCT03498222	Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498222	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(696)	NCT03498521	A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498521	A1 Falsche Population
(697)	NCT03498716	A Study Comparing Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) In Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients With Operable Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498716	A1 Falsche Population
(698)	NCT03502785	INO-5401 + INO-9012 in Combination With Atezolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502785	A1 Falsche Population
(699)	NCT03513952	Atezolizumab and CYT107 in Treating Participants With Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513952	A1 Falsche Population
(700)	NCT03519295	A Study of mDCF in Combination or Not With Atezolizumab in Advanced Squamous Cell Anal Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519295	A1 Falsche Population
(701)	NCT03526432	Phase II Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526432	A1 Falsche Population
(702)	NCT03526900	Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526900	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(703)	NCT03533283	An Open-Label Phase IB Study of RO7082859 and Atezolizumab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03533283	A1 Falsche Population
(704)	NCT03540420	Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03540420	A1 Falsche Population
(705)	NCT03548428	Stereotaxic Body Irradiation of Oligometastase in Sarcoma (Stereosarc). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03548428	A1 Falsche Population
(706)	NCT03554083	Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554083	A1 Falsche Population
(707)	NCT03555149	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03555149	A1 Falsche Population
(708)	NCT03556839	Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556839	A1 Falsche Population
(709)	NCT03559647	The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559647	A1 Falsche Population
(710)	NCT03563716	A Study of MTIG7192A in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563716	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(711)	NCT03566485	Atezolizumab and Cobimetinib or Idasanutlin in Participants With Stage IV or Unresectable Recurrent Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566485	A1 Falsche Population
(712)	NCT03577132	The Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab Treatment in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03577132	A1 Falsche Population
(713)	NCT03595592	Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595592	A1 Falsche Population
(714)	NCT03598270	Platinum-based Chemotherapy With Atezolizumab and Niraparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer (ANITA). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598270	A1 Falsche Population
(715)	NCT03600701	Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03600701	A2 Falsche Intervention
(716)	NCT03603184	Atezolizumab Trial in Endometrial Cancer - AtTEnd. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603184	A1 Falsche Population
(717)	NCT03612791	Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03612791	A2 Falsche Intervention
(718)	NCT03614949	SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03614949	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(719)	NCT03616691	Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616691	A2 Falsche Intervention
(720)	NCT03618953	This is a Trial of MG1-E6E7 With Ad-E6E7 and Atezolizumab in Patients With HPV Associated Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618953	A1 Falsche Population
(721)	NCT03620435	Trimodal Therapy Plus Atezolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620435	A1 Falsche Population
(722)	NCT03625141	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625141	A1 Falsche Population
(723)	NCT03628716	CV301 Combined With PD-1/L1 Blockade in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628716	A1 Falsche Population
(724)	NCT03637764	Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637764	A2 Falsche Intervention
(725)	NCT03644823	Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644823	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(726)	NCT03645330	A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645330	A2 Falsche Intervention
(727)	NCT03647956	Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647956	A1 Falsche Population
(728)	NCT03650348	PRS-343 in Combination With Atezolizumab in HER2-Positive Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03650348	A2 Falsche Intervention
(729)	NCT03654833	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03654833	A1 Falsche Population
(730)	NCT03673787	A Trial of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03673787	A2 Falsche Intervention
(731)	NCT03686332	PEnile Cancer Radio- and Immunotherapy CLinical Exploration Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03686332	A1 Falsche Population
(732)	NCT03689855	Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689855	A1 Falsche Population
(733)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(734)	NCT03693573	A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Clear Cell or Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693573	A1 Falsche Population
(735)	NCT03694262	The EndoBARR Trial (Endometrial Bevacizumab, Atezolizumab, Rucaparib). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694262	A1 Falsche Population
(736)	NCT03695380	A Clinical Study of Cobimetinib Administered in Combination With Niraparib, With or Without Atezolizumab to Patients With Advanced Platinum-sensitive Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695380	A1 Falsche Population
(737)	NCT03697850	Atezolizumab After Chemo-radiotherapy for MIBC Patients Not Eligible for Radical Cystectomy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697850	A1 Falsche Population
(738)	NCT03698461	Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03698461	A1 Falsche Population
(739)	NCT03713944	Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03713944	A2 Falsche Intervention
(740)	NCT03721653	FOLFOXIRI + Bev + Atezo vs FOLFOXIRI + Bev as First-line Treatment of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721653	A1 Falsche Population
(741)	NCT03721679	Poly-ICLC (Hiltonol) and Anti-PD1 or Anti-PD-L1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721679	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(742)	NCT03726879	A Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03726879	A1 Falsche Population
(743)	NCT03730012	A Study of ASP2215 (Gilteritinib) Combined With Atezolizumab in Patients With Relapsed or Treatment Refractory FMS-like Tyrosine Kinase (FLT3) Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03730012	A1 Falsche Population
(744)	NCT03735121	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735121	A2 Falsche Intervention
(745)	NCT03737123	Trial of Atezolizumab Plus Chemotherapy After Progression on Single Agent PD-1 or PD-L1 in Cisplatin-ineligible Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737123	A1 Falsche Population
(746)	NCT03738228	Atezolizumab Before and/or With Chemoradiotherapy in Immune System Activation in Patients With Node Positive Stage IB2, II, IIIB, or IVA Cervical Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738228	A1 Falsche Population
(747)	NCT03755791	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab Versus Sorafenib in Subjects With Advanced HCC Who Have Not Received Previous Systemic Anticancer Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755791	A1 Falsche Population
(748)	NCT03756298	Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Capecitabine Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756298	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(749)	NCT03760289	DKN-01/Atezolizumab as Second Line Treatment of biliarY Tract Cancer and in combiNAtion or Not With Paclitaxel as Second Line treatMent of esophagogastrIC Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03760289	A1 Falsche Population
(750)	NCT03762018	BEAT-meso: Bevacizumab and Atezolizumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03762018	A1 Falsche Population
(751)	NCT03767075	A Modular Multi-Basket Trial to Improve Personalized Medicine in Cancer Patients (Basket of Baskets). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767075	A2 Falsche Intervention
(752)	NCT03768063	A Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd Sponsored Atezolizumab Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03768063	A5 Ungeeigneter Studientyp
(753)	NCT03775265	Chemoradiotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Localized Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775265	A1 Falsche Population
(754)	NCT03782207	A Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782207	A5 Ungeeigneter Studientyp
(755)	NCT03784326	Atezolizumab, Oxaliplatin, and Fluorouracil in Treating Patients With Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784326	A1 Falsche Population
(756)	NCT03786692	Phase II Randomized Trial of Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab+/- Atezolizumab in Stage IV NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03786692	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(757)	NCT03799835	Atezolizumab Plus One-year BCG Bladder Instillation in BCG-naive High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799835	A1 Falsche Population
(758)	NCT03800836	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab and Paclitaxel or Nab-Paclitaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800836	A1 Falsche Population
(759)	NCT03801304	Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801304	A1 Falsche Population
(760)	NCT03802604	Combination of Talimogene Laherparepvec With Atezolizumab in Early Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03802604	A1 Falsche Population
(761)	NCT03811002	Chemoradiation With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811002	A1 Falsche Population
(762)	NCT03818061	Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03818061	A1 Falsche Population
(763)	NCT03818997	Combination of Targeted and Immunotherapy for Advanced Biliary Tract and Esophagogastric Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03818997	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(764)	NCT03821246	Neoadjuvant Atezolizumab With or Without Enzalutamide in Localized Prostate Cancer Given Before Radical Prostatectomy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03821246	A1 Falsche Population
(765)	NCT03829501	Safety and Efficacy of KY1044 and Atezolizumab in Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829501	A2 Falsche Intervention
(766)	NCT03835949	Study of TJ004309 in Combination With Atezolizumab (Tecentriq®) in Patients With Advanced or Metastatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03835949	A2 Falsche Intervention
(767)	NCT03836066	Atezolizumab Plus Bevacizumab in First Line NSCLC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836066	A2 Falsche Intervention
(768)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	A2 Falsche Intervention
(769)	NCT03850028	Molecular Imaging Using Radiolabeled Atezolizumab to Assess Atezolizumab Biodistribution in Lymphoma Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850028	A1 Falsche Population
(770)	NCT03866239	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Cibisatamab in Combination With Atezolizumab After Pretreatment With Obinutuzumab in Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866239	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(771)	NCT03869190	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869190	A1 Falsche Population
(772)	NCT03881878	TAHP for Patients With HER2-positive Early Breast Cancer and Subsequent AHP Adjuvant tHerapy After Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03881878	A1 Falsche Population
(773)	NCT03892525	Study of Intratumoral Selicrelumab With Atezolizumab in Patients With Refractory or Relapsed B Cell Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892525	A1 Falsche Population
(774)	NCT03894007	Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894007	A1 Falsche Population
(775)	NCT03896074	Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First Line in NSCLC Patients (BEAT). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896074	A2 Falsche Intervention
(776)	NCT03901573	High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-I7. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901573	A1 Falsche Population
(777)	NCT03911219	Study to Evaluate the Impact of eHealth Monitoring on Overall Survival in Patients With Metastatic NSCLC or SCLC Under 1st-line Treatment With Atezolizumab and Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03911219	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(778)	NCT03915678	Atezolizumab Combined With Intratumoral G100 AnD Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915678	A2 Falsche Intervention
(779)	NCT03922477	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Administered in Combination With Hu5F9-G4 to Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03922477	A1 Falsche Population
(780)	NCT03922997	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Previously-Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03922997	A1 Falsche Population
(781)	NCT03946358	Combination of UCPVax Vaccine and Atezolizumab for the Treatment of Human Papillomavirus Positive Cancers (VolATIL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03946358	A1 Falsche Population
(782)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Metastatic TNBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2 Negative MBC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952325	A1 Falsche Population
(783)	NCT03961698	Evaluation of IPI-549 Combined With Front-line Treatments in Pts. With Triple-Negative Breast Cancer or Renal Cell Carcinoma (MARIO-3). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961698	A1 Falsche Population
(784)	NCT03973333	Safety and Efficacy of IMC-C103C as Monotherapy and in Combination With Atezolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03973333	A2 Falsche Intervention
(785)	NCT03973879	Combination of PVSRIPO and Atezolizumab for Adults With Recurrent Malignant Glioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03973879	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(786)	NCT03976518	Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Rare Histologies (CHANCE Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976518	A2 Falsche Intervention
(787)	NCT03977194	Study of Atezolizumab in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Receiving Monthly Carboplatin With Weekly Paclitaxel Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03977194	A2 Falsche Intervention
(788)	NCT03977467	Atezolizumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03977467	A1 Falsche Population
(789)	NCT03979066	Study Evaluating NEOadjuvant Immunotherapy in Resectable PANCreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979066	A1 Falsche Population
(790)	NCT03991403	Study of ATEZOLIZUMAB Combination CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB in EGRF Mutation or ALK Translocation NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991403	A1 Falsche Population
(791)	NTR7588	Response measurement study in metastatic castration-resistant prostate cancer patients, treated with radium-223, to improve early response evaluation and understand the radium-223 induced immune response. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7588	A1 Falsche Population
(792)	PER-017-16	A Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients who are Chemotherapy-Naive and have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-16	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(793)	PER-027-15	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL + BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-15	A2 Falsche Intervention
(794)	PER-028-15	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN + NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-028-15	A1 Falsche Population
(795)	PER-029-17	A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (TAIL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-029-17	A1 Falsche Population
(796)	PER-030-18	A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (BFAST: BLOOD FIRST ASSAY SCREENING TRIAL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-18	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(797)	RPCEC00000280	A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000280	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(798)	2010-021067-32	An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021067-32	A2 Falsche Intervention
(799)	2011-001422-23	A PHASE I, OPEN LABEL, DOSE ESCALATION STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) ADMINISTERED INTRAVENOUSLY AS A SINGLE AGENT TO PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTA.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001422-23	A2 Falsche Intervention
(800)	2013-000177-69	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69	A2 Falsche Intervention
(801)	2013-001142-34	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34	A2 Falsche Intervention
(802)	2013-001484-23	Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumaB as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(803)	2013-001546-34	Neoadjuvant treatment with the combination of Vemurafenib, Cobimetinib and Atezolizumab in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: A single arm.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001546-34	A1 Falsche Population
(804)	2013-003167-58	A PHASE II, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) ADMINISTERED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CAR.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003167-58	A1 Falsche Population
(805)	2013-003330-32	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003330-32	A2 Falsche Intervention
(806)	2013-003331-30	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CAN.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30	A2 Falsche Intervention
(807)	2013-005486-39	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005486-39	A1 Falsche Population
(808)	2014-001017-61	A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(809)	2014-002230-32	A MULTISTAGE, PHASE II, STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32	A1 Falsche Population
(810)	2014-002835-32	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION PHASE IB STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO7009789 (CD40 AGONIST) IN COMBINATION WI.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002835-32	A2 Falsche Intervention
(811)	2014-003083-21	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21	A2 Falsche Intervention
(812)	2014-003106-33	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMO.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33	A1 Falsche Population
(813)	2014-003205-15	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHE.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003205-15	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(814)	2014-003207-30	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXE.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30	A2 Falsche Intervention
(815)	2014-003208-59	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59	A1 Falsche Population
(816)	2014-003231-19	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR M.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19	A1 Falsche Population
(817)	2014-004684-20	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNTINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004684-20	A1 Falsche Population
(818)	2014-004697-41	AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004697-41	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(819)	2014-005017-23	Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005017-23	A1 Falsche Population
(820)	2014-005490-37	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH P.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005490-37	A1 Falsche Population
(821)	2014-005603-25	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) VERSUS OBSERVATION AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH PD-L1-SELECTED, HIGH RISK MUSCLE INVASIVE BLADDER C.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005603-25	A1 Falsche Population
(822)	2015-000269-30	AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30	A2 Falsche Intervention
(823)	2015-000907-19	MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic solid tumors after or during investigational imaging. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19	A2 Falsche Intervention
(824)	2015-001112-35	A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001112-35	A1 Falsche Population
(825)	2015-001364-19	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of MPDL3280A in combination with either obinutuzumab plus bendamustine or obinutuzumab plus CHOP in patients with follicular lymphoma or diffu.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(826)	2015-002467-42	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42	A1 Falsche Population
(827)	2015-002752-27	Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Maste.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002752-27	A1 Falsche Population
(828)	2015-003605-42	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42	A2 Falsche Intervention
(829)	2015-004105-16	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAÏVE ADVANCED OR RECURRENT (STAG.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16	A2 Falsche Intervention
(830)	2015-004189-27	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS W.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27	A1 Falsche Population
(831)	2015-004601-17	A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004601-17	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(832)	2015-004845-25	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25	A1 Falsche Population
(833)	2015-004861-97	A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CE.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004861-97	A1 Falsche Population
(834)	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	A1 Falsche Population
(835)	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	A1 Falsche Population
(836)	2015-005097-37	A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37	A1 Falsche Population
(837)	2015-005464-42	A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(838)	2015-005471-24	A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24	A1 Falsche Population
(839)	2016-000202-11	A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients wi.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000202-11	A1 Falsche Population
(840)	2016-000250-35	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE I.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35	A1 Falsche Population
(841)	2016-000547-14	BGOG-cx3: Prospective randomized Phase II trial comparing doxorubicin alone versus atezolizumab alone versus doxorubicin and atezolizumab in recurrent cervical cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000547-14	A1 Falsche Population
(842)	2016-001881-27	A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developi.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27	A1 Falsche Population
(843)	2016-002001-19	A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(844)	2016-002482-54	A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 M.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002482-54	A1 Falsche Population
(845)	2016-002579-83	A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	A2 Falsche Intervention
(846)	2016-002625-11	AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11	A1 Falsche Population
(847)	2016-002654-21	A PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH RITUXIMAB, GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WHO ARE NOT CANDIDATES FOR HIGH-DOSE THERAPY.. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002654-21	A1 Falsche Population
(848)	2016-003092-22	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003092-22	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(849)	2016-003472-52	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB VERSUS PLACEBO ADMINISTERED IN COMBINATION WITH PACLITAXEL, CARBOPLATIN, AND BEVACIZUMAB TO PATIENTS WITH NEWLY-DIAGNOSED STAGE III OR STA.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003472-52	A1 Falsche Population
(850)	2016-003570-40	ALICE: A randomized placebo-controlled phase II study evaluating atezolizumab combined with immunogenic chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer.. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003570-40	A1 Falsche Population
(851)	2016-003579-22	A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMP... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22	A1 Falsche Population
(852)	2016-003695-47	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY COMPARING ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ADJUVANT ANTHRACYCLINE/TAXANEBASED CHEMOTHERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY ALONE IN EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003695-47	A1 Falsche Population
(853)	2016-003795-49	A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung can.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(854)	2016-004024-29	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004024-29	A1 Falsche Population
(855)	2016-004126-42	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER,RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC PANCREATIC DUC.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004126-42	A1 Falsche Population
(856)	2016-004165-58	A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF MOXR0916 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR ME.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004165-58	A1 Falsche Population
(857)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED AD.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	A1 Falsche Population
(858)	2016-004424-38	A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer.. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004424-38	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(859)	2016-004526-41	A PHASE Ib/II STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH RADIO-CHEMOTHERAPY IN A PREOPERATIVE SETTING FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RECTAL CANCER (R-IMMUNE). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004526-41	A1 Falsche Population
(860)	2016-004529-17	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED UNRESE.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004529-17	A1 Falsche Population
(861)	2016-004734-22	A PHASE III RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE/NAB-PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY COMPARED WI.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004734-22	A1 Falsche Population
(862)	2016-004744-11	PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer: a phase IB feasibility study of Atezolizumab and chemoradiation (PERFECT). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004744-11	A1 Falsche Population
(863)	2016-005019-42	A European, multicenter, randomized, open-label, Phase II trial aiming to assess the clinical and biological activity of an anti-PD-L1 (atezolizumab) in operable localized soft tissue sarcomas pati.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005019-42	A1 Falsche Population
(864)	2016-005061-31	A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(865)	2016-005119-42	A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH EARLY RELAPSING RECURRENT (INOPERABLE LOC.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005119-42	A1 Falsche Population
(866)	2016-005189-75	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION AND LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY IN PATIENTS PREVIOUSLY ENROLLED IN A GENENTECH- AND/OR F. HOFFMANN LA ROCHE LTD-SPONSORED ATEZOLIZUMAB STUDY. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75	A5 Ungeeigneter Studientyp
(867)	2017-000076-28	A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28	A2 Falsche Intervention
(868)	2017-000202-37	Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer – a randomized Phase III trial. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000202-37	A1 Falsche Population
(869)	2017-000358-20	Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20	A1 Falsche Population
(870)	2017-000794-37	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000794-37	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(871)	2017-000830-68	A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000830-68	A1 Falsche Population
(872)	2017-000981-31	Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer.. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000981-31	A1 Falsche Population
(873)	2017-001267-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CEL.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21	A2 Falsche Intervention
(874)	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After,.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	A1 Falsche Population
(875)	2017-001409-34	A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL C.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34	A2 Falsche Intervention
(876)	2017-001428-23	AssessinG Efficacy of carboplatin and ATezOlizumab in metastatic Lobular breast cancer: GELATO-trial. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001428-23	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(877)	2017-001483-38	An international, multicenter, Phase 1b/2 study of rogaratinib (BAY 1163877) in combination with atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with FGFR-positive locally adv.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001483-38	A1 Falsche Population
(878)	2017-001548-36	A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED PHASE III STUDY OF IPATASERTIB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AS A TREATMENT FOR PATIENTS WITH PIK3CA/AKT1/PTEN-ALTERED, LOCALLY ADVANCED OR METASTATI.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001548-36	A1 Falsche Population
(879)	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	A1 Falsche Population
(880)	2017-001979-23	A randomized, open-label Phase II efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric ju.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23	A1 Falsche Population
(881)	2017-002038-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATI.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21	A1 Falsche Population
(882)	2017-002237-29	A Phase Ib/II, Multicenter, Single Arm, Open-Label Study, To Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of the BL-8040 and Atezolizumab Combination for Maintenance Treatment in Subjects with Ac.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002237-29	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(883)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	A2 Falsche Intervention
(884)	2017-002605-35	A phase II study evaluating the feasibility and clinical efficacy of atezolizumab consolidation treatment in high risk diffuse large B-cell lymphoma.. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002605-35	A1 Falsche Population
(885)	2017-002771-25	A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab or Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of A.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002771-25	A1 Falsche Population
(886)	2017-002857-12	A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT TREATMENT WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY I.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12	A2 Falsche Intervention
(887)	2017-003040-20	A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20	A1 Falsche Population
(888)	2017-003182-94	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE II STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO6874281, AN IMMUNOCYTOKINE, CONSISTING OF INTERLEUKIN-2 VARIANT (IL-2V) TARGETING FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN-.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(889)	2017-003185-27	A non-comparative randomized 2:1 phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in combination or not with atezolizumab in patients with metastatic or unresectable locally advanced squa.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003185-27	A1 Falsche Population
(890)	2017-003302-40	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK LOCA.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003302-40	A1 Falsche Population
(891)	2017-003511-20	Molecular imaging of zirconium-89-labeled atezolizumab in high-risk diffuse large B-cell lymphoma prior to atezolizumab treatment. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003511-20	A1 Falsche Population
(892)	2017-003622-33	Randomized Phase II Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab in Locally Advanced Cervical Cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003622-33	A1 Falsche Population
(893)	2017-003680-35	Phase II trial of atezolizumab (anti-PD-L1) in the treatment of stage IIb-IV mycosis fungoides/sezary syndrome patients relapsed/refractory after a previous systemic treatment (PARCT). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003680-35	A1 Falsche Population
(894)	2017-003691-31	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB COMPARED WITH SORAFENIB IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003691-31	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(895)	2017-003854-17	Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer.. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17	A1 Falsche Population
(896)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	A2 Falsche Intervention
(897)	2017-004512-19	An open label, randomized, phase III trial, evaluating efficacy of Atezolizumab in addition to one year BCG (Bacillus CaLmette-Guerin) bladder instillation in BCG-naive patients with high-risk non-.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004512-19	A1 Falsche Population
(898)	2017-004566-99	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CA.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004566-99	A1 Falsche Population
(899)	2017-004572-62	A randomized phase II study comparing atezolizumab after concurrent chemo-radiotherapy with chemo-radiotherapy alone in limited disease small-cell lung cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62	A1 Falsche Population
(900)	2017-004634-28	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOC.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(901)	2017-005108-89	Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors.. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89	A5 Ungeeigneter Studientyp
(902)	2017-005142-29	PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29	A2 Falsche Intervention
(903)	2017-005154-11	Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung c.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11	A2 Falsche Intervention
(904)	2018-000280-81	A PHASE II, RANDOMIZED, BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MTIG7192A, AN ANTI-TIGIT ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC N.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000280-81	A2 Falsche Intervention
(905)	2018-000309-21	An Open-Label, Multi-Center Trial of INO-5401 + INO-9012 in Combination with Atezolizumab in Subjects with Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Urothelial Carcinoma. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000309-21	A1 Falsche Population
(906)	2018-000366-11	A phase III randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ov.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000366-11	A1 Falsche Population
(907)	2018-000367-83	A Randomized Phase III Trial of Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab versus Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel and Bevacizumab in Metastatic (stage IVB), Persi.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(908)	2018-000390-67	A Phase ½ open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with adv.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67	A2 Falsche Intervention
(909)	2018-000603-17	PERICLES (PEnile cancer Radio- and Immunotherapy CLinical Exploration Study) – a Phase 2 study of atezolizumab with or without radiotherapy in penile cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000603-17	A1 Falsche Population
(910)	2018-000759-41	A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	A1 Falsche Population
(911)	2018-000977-62	BARBICAN: A randomised, open-label Phase II study to determine the contribution of ipatasertib to neoadjuvant chemotherapy plus atezolizumab in women with triple-negative breast cancer. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000977-62	A1 Falsche Population
(912)	2018-001072-37	AtTEnd: Atezolizumab Trial in Endometrial cancer - Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with advanced/r.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001072-37	A1 Falsche Population
(913)	2018-001744-62	A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repai.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(914)	2018-001807-35	Phase II study of maintenance anti-PD-L1 treatment with atezolizumab after chemo-radiotherapy for muscle-infiltrating bladder cancer patients not eligible for radical cystectomy: Bladder Sparing. EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001807-35	A1 Falsche Population
(915)	2018-001881-40	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamid.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001881-40	A1 Falsche Population
(916)	2018-003172-12	A Phase ½, open-label, multi-center study of the safety and efficacy of KY1044 as single agent and in combination with anti-PD-L1 (atezolizumab) in adult patients with selected advanced malignan.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12	A2 Falsche Intervention
(917)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	A5 Ungeeigneter Studientyp
(918)	2018-003354-24	Randomized, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab versus Sorafenib in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Not Received Previous S.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003354-24	A1 Falsche Population
(919)	2018-004457-24	PREDIX II HER2. Improving pre-operative systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplified breast cancer Part of a platform of translational phase 2 trials based on mole.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004457-24	A1 Falsche Population
(920)	2018-004654-17	A phase II open-label study of Atezolizumab in combination with bevacizumab as first line treatment for locally advanced or metastatic high-intermediate tumour mutation burden (TMB) selected non-sq.... EU-CTR. 2019 [Zugriffsdatum: 01.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(921)	2010-021067-32	An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study.. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(922)	2013-001142-34	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(923)	2013-001546-34	Neoadjuvant treatment with the combination of Vemurafenib, Cobimetinib and Atezolizumab in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: A single armed, two-cohort, phase II EADO trial NEO-VC. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(924)	2013-003167-58	A PHASE II, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) ADMINISTERED AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA.. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(925)	2013-003330-32	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(926)	2013-003331-30	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(927)	2013-005486-39	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIALBLADDER CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(928)	2014-001017-61	A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(929)	2014-003083-21	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(930)	2014-003106-33	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(931)	2014-003205-15	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB-IIIA NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(932)	2014-003206-32	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Registereintrag ohne Daten
(933)	2014-003207-30	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(934)	2014-003208-59	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(935)	2014-003231-19	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(936)	2014-004684-20	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF Atezolizumab (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(937)	2014-004697-41	AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(938)	2014-005017-23	Neo-Adjuvant study with the PDL1-directed antibody in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer undergoing treatment with nab-paclitaxel and carboplatin. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(939)	2014-005490-37	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH NAB-PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studennummer	Titel	Ausschlussgrund
(940)	2014-005603-25	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) VERSUS OBSERVATION AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK MUSCLE INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA AFTER SURGICAL RESECTION. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(941)	2015-000269-30	AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(942)	2015-001112-35	A phase II study investigating preoperative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(943)	2015-002752-27	Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation: NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(944)	2015-004105-16	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAÏVE ADVANCED OR RECURRENT (STAGE IIIb NOT AMENABLE FOR MULTIMODALITY TREATMENT) OR METASTATIC (STAGE IV) NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO ARE DEEMED UNSUITABLE FOR PLATINUM-CONTAINING THERAPY. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(945)	2015-004189-27	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE II STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB OR ATEZOLIZUMAB-PLACEBO IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB AND TAXANE BASED THERAPY.. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(946)	2015-004845-25	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(947)	2015-004861-97	A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(948)	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(949)	2015-005097-37	A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - Multizentrische, offene, randomisierte, klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer sequentiellen Therapie mit Cobimetinib plus Vemurafenib gefolgt von einer Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600 Mutation. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(950)	2015-005471-24	A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(951)	2016-000202-11	A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(952)	2016-001881-27	A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studennummer	Titel	Ausschlussgrund
(953)	2016-002482-54	A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(954)	2016-002625-11	AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(955)	2016-003092-22	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER FAILURE OF AN ANDROGEN SYNTHESIS INHIBITOR AND FAILURE OF, INELIGIBILITY FOR, OR REFUSAL OF A TAXANE REGIMEN. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(956)	2016-003472-52	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB VERSUS PLACEBO ADMINISTERED IN COMBINATION WITH PACLITAXEL, CARBOPLATIN, AND BEVACIZUMAB TO PATIENTS WITH NEWLY-DIAGNOSED STAGE III OR STAGE IV OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, OR PRIMARY PERITONEAL CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(957)	2016-003579-22	A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA, MARGINAL ZONE LYMPHOMA AND WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(958)	2016-004024-29	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH PACLITAXEL COMPARED WITH PLACEBO WITH PACLITAXEL FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(959)	2016-004126-42	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA (MORPHEUS-PANCREATIC CANCER). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(960)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(961)	2016-004424-38	A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer.. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(962)	2016-004734-22	A PHASE III RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE/NAB-PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY COMPARED WITH PLACEBO AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY INVASIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(963)	2016-005119-42	A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH EARLY RELAPSING RECURRENT (INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC) TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(964)	2016-005189-75	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION AND LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY IN PATIENTS PREVIOUSLY ENROLLED IN A GENENTECH- AND/OR F. HOFFMANN LA ROCHE LTD-SPONSORED ATEZOLIZUMAB STUDY. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Ungeeigneter Studientyp
(965)	2017-000076-28	A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (B-FAST: BLOOD-FIRST ASSAY SCREENING TRIAL). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(966)	2017-000202-37	Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer - a randomized Phase III trial - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie versus Bevacizumab und Chemotherapie beim rezidivierendem Ovarialkarzinom - eine randomisierte Phase III Studie. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(967)	2017-000794-37	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(968)	2017-000830-68	A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(969)	2017-000981-31	Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer. - Atezolizumab, Pertuzumab und Trastuzumab plus Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Hochrisiko und lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(970)	2017-001979-23	A randomized, open-label Phase II efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction (MO30039) - The DANTE Trial - Eine randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit FLOT versus FLOT allein bei Patienten mit Magenkrebs und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (MO30039) - Die DANTE Studie. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(971)	2017-002038-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLEIMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studennummer	Titel	Ausschlussgrund
(972)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of headand neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(973)	2017-002771-25	A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab or Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo (GeparDouze) - Randomisierte, doppelblinde Phase III Studie zur Untersuchung von Atezolizumab oder Placebo in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Atezolizumab oder Placebo bei triple-negativem Brustkrebs (GeparDouze). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(974)	2017-002857-12	A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT TREATMENT WITH ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITHRESECTABLE STAGE II, IIIA, OR SELECT IIIB NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(975)	2017-003040-20	A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have recieved three cycles of platinum doublet chemotherapy. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(976)	2017-003302-40	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(977)	2017-003680-35	Phase II trial of atezolizumab (anti-PD-L1) in the treatment of stage IIb-IV mycosis fungoides/sezary syndrome patients relapsed/refractory after a previous systemic treatment (PARCT). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(978)	2017-003691-31	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB COMPARED WITH SORAFENIB INPATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(979)	2018-001072-37	AtTEnd: Atezolizumab Trial in Endometrial cancer - Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with advanced/recurrent endometrial cancer. - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Phase III Studie zur Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin bei Frauen mit fortgeschrittenem oderrezidivierendem Endometriumkarzinom.. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(980)	2018-001881-40	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studiennummer	Titel	Ausschlussgrund
(981)	2018-001923-38	Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(982)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 02.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Ungeeigneter Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 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 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower130

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP bei Chemotherapie-naiven Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktivkontrollierte Phase III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen:</p> <p><u>Amendment 1 – 29. März 2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung des Einschlusskriteriums zur Empfängnisverhütung • Verlängerung der Berichterstattung für SUE und AESI auf 90 Tage nach der letzten Dosis oder Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem was zuerst eintritt <p><u>Amendment 2 – 24. August 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme der explorativen Endpunkte PFS nach 6 Monaten und nach einem Jahr, sowie OS nach 3 Jahren • Überarbeitung der Anforderungen an die Empfängnisverhütung in den Ein- und Ausschlusskriterien und den Informationen zur Schwangerschaftsmeldung um den Verschreibungsinformationen für nab-Paclitaxel zu entsprechen • Modifizierung der Einschlusskriterien um Patienten mit behandelten, asymptomatischen Kleinhirnmetastasen unter bestimmten Voraussetzungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einschließen zu können</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Ausschlusskriterien für die Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, um Patienten mit Ekzemen, Psoriasis oder Lichen simplex chronicus von Vitiligo mit nur dermatologischen Manifestationen unter spezifischen Bedingungen einschließen zu können • Modifizierung des Ausschlusskriteriums bezüglich der Behandlung mit systemischen Immunstimulatoren von 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer war) auf 4 Wochen vor Randomisierung • Ergänzung, dass Patienten mit Kontraindikationen für Kontrastmittel die Tumorbeurteilung mittels CT ohne Kontrastmittel oder MRT machen können • Verlängerung des Zeitfensters zwischen Randomisierung und Studienbehandlung um 5 Tage um die Terminplanung an Wochenenden zu vereinfachen • Zusätzliche Anforderungen für Hepatitis-B- und -C-Tests um sicherzustellen, dass die Patienten beim Screening keine aktiven Krankheiten haben • Zusätzliche Details um sicherzustellen, dass die PRO-Bewertungen, die für Patienten bestimmt sind, die die Behandlung aus anderen Gründen als Progress oder Verlust des klinischen Nutzens abgebrochen haben, wie geplant erhoben werden • Präzisierungen der Anforderungen an die Visiten für Patienten aus dem CnP-Arm, die zu einer Erhaltungstherapie mit Erlotinib oder Pemetrexed gewechselt haben oder BSC erhielten • Sammlung obligatorischer Tumorproben jetzt, falls klinisch machbar, für alle Patienten erforderlich <p><u>Amendment 3 – 11. November 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung, dass eine wash-out-Periode von mindestens 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten aller systemischen Immunmodulatoren vor Studieneinschluss erforderlich war • Klarstellungen bezüglich der Tumorbewertungen von Patienten im Behandlungsarm mit Atezolizumab • Zusätzliche Details zur Klarstellung bei der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beurteilung von Patienten mit Behandlungswechsel (Crossover) während der Studie und nach Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringfügige Änderungen der Verwaltung von Atezolizumab-spezifischen UE gemäß der Prüfarzt-Broschüre v7 • Hinzunahme von Richtlinien für das Management der systemischen Immunaktivierung um aktuelle Daten aus laufenden Atezolizumab-Studien und der Prüfarzt-Broschüre v7 zu berücksichtigen • Verwendung der Tumorproben für explorative Biomarkerbewertungen, die nicht für behandlungsbezogene Entscheidungen herangezogen werden sollen • Anpassung der Richtlinien für CnP um mit der Packungsbeilage von nab-Paclitaxel übereinzustimmen • Korrekturen des Zeitplans für Bewertungen, PK-, Biomarker- und ADA-Bewertungen zur Klarheit und Genauigkeit <p><u>Amendment 4 – 15. Juni 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme des co-primären Endpunktes OS zu PFS, da OS gemäß jüngster Daten als ein sensitiverer Endpunkt für Immuntherapien von Krebs erscheint; entsprechende Änderungen der statistischen Tests • Entfernung der Möglichkeiten zu Erlotinib oder zu Atezolizumab (nur für Patienten aus dem Vergleichsarm) zu wechseln, um vergleichende Analysen der beiden Behandlungsarme zu ermöglichen • Erhöhung der Gesamtzahl der einzuschließenden Patienten von 550 auf 650 um ausreichend Power für eine vergleichende Analyse zu gewährleisten • Hinzunahme eines sekundären Endpunktes um die Wirksamkeit von Atezolizumab anhand des Prüfarzt-bewerteten Ansprechens gemäß RECIST v1.1 beurteilen zu können • Entfernen der explorativen Endpunkte zur Beurteilung des IRF-beurteilten PFS, ORR, Krankheitskontrollrate und DOR gemäß modifizierten RECIST-Kriterien • Modifizierung des Einschlusskriteriums um zu definieren, dass Patienten, die vorher eine kurative Strahlentherapie erhalten haben, vor Randomisierung mindestens 6 Monate behandlungsfrei sein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>müssen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Empfängnisverhütung und der Follow-up Zeit der Schwangerschaftsberichterstattung weiblicher Patienten von 90 Tage auf 5 Monate basierend auf der Halbwertszeit von Atezolizumab von 27 Tagen; Aktualisierung der Empfängnisverhütungsvorschriften für männliche Patienten und Schwangerschaftsberichterstattungsanforderungen dessen weiblicher Partner auf Grundlage der Sicherheitsinformationen für Atezolizumab • Überarbeitung der allgemein medizinischen Ausschlusskriterien, um zerebrovaskuläre Unfälle bei erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen miteinzubeziehen und Patienten mit Krankheiten oder Bedingungen, die ihre Fähigkeit die Studienverfahren zu verstehen und/oder zu erfüllen beeinträchtigen, auszuschließen • Klarstellung eines allgemein medizinischen Ausschlusskriteriums um sicherzustellen, dass Patienten mit einer vergangenen HBV-Infektion nur eingeschlossen werden können, wenn ihre HBV DNA negativ ist • Modifizierung der erlaubten Therapie durch Entfernen der Hormontherapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormonagonisten oder –antagonisten für Prostatakrebs, da diese als Krebstherapien betrachtet werden • Entfernung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel aus den verbotenen Therapien unter Hinzunahme des Hinweises, dass eine gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Arzneimitteln nicht empfohlen wird; der Einsatz von pflanzlichen Arzneimitteln lag im Ermessen des Prüfarztes und war nur mit seiner Zustimmung erlaubt, wenn keine Wechselwirkungen aus anderen Studien bekannt waren • Entfernung des Epstein-Barr-Virus-Tests aus dem Protokoll, da dieser auf der Grundlage einer Überprüfung der klinischen Daten als nicht mehr erforderlich erachtet wird • Klarstellung für das Zeitfenster zur erforderlichen Tumorbiopsie nach Progress, das 40 Tage ab dem Datum des Progress und nicht 40 Tage nach dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datum des Progress umfasst (oder vor Start einer Folgetherapie, was zuerst eintritt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme eines Hinweises, der angibt, dass lokale hämatologische Tests vor den Infusionen von nab-Paclitaxel an den Tagen 8 und 15 gemacht werden müssen • Anpassung des Zeitplans der ePRO-Beurteilungen nach Studienabbruch aus anderen Gründen als Progress oder Verlust des klinischen Nutzens an den Zeitplan für Tumorbeurteilungen • Hinzunahme einer Ausnahme der ePRO-Beurteilungen für alle Patienten, dessen Muttersprache nicht verfügbar ist • Festlegung der Zeitspanne, in der Atezolizumab ausgesetzt werden kann auf maximal 105 Tage; Ausnahmen erfordern die Genehmigung des Medical Monitors • Entfernung der erforderlichen Beurteilung des Tumoransprechens bei der Visite zu Studienabbruch <p><u>Amendment 5 – 1. März 2017 (und 15. Juli 2017 Deutschland)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der primären Analysepopulation für die co-primären Endpunkte OS und PFS; Hinzunahme sekundärer Analysen basierend auf Populationen gemäß PD-L1-Expressionsstatus • Entfernung der zusätzlichen Zensierungsregel für PFS nach Aktualisierung der FDA-Richtlinien; die Auswirkungen der fehlenden Visiten wird mittels Sensitivitätsanalyse beurteilt • Änderungen der statistischen Testverfahren gemäß den Änderungen in den Analysepopulationen • Zur Fokussierung der Wirksamkeitsanalysen Entfernung folgender sekundärer oder explorativer Endpunkte: alle IRF-beurteilten Endpunkte (Daten jedoch erfasst um die Bewertung auf Anfrage zu ermöglichen), alle Bewertungen gemäß modifizierten RECIST-Kriterien und Prüfarzt-beurteilte Zeit bis zum Response und Zeit während dem Response, sowie Krankheitskontrollrate <p><u>Amendment 6 – 28. Februar 2018 (und 25. April 2018 Deutschland)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Management von Patienten mit Atezolizumab-assoziierten UE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme eines Anhangs zu den mit Atezolizumab verbundenen Risiken und Richtlinien für das Management der mit Atezolizumab assoziierten UE, so dass kein Bedarf mehr besteht die Prüfarztbroschüre einzusehen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung • Männlich oder weiblich, 18 Jahre oder älter • ECOG-PS 0 oder 1 • Histologisch oder zytologisch bestätigtes nicht-plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV; Patienten mit einer gemischten Histologie (d. h. plattenepithelial und nicht-plattenepithelial) konnten eingeschlossen werden, wenn der Hauptteil der Histologie nicht-plattenepithelial zu sein schien • Keine vorherige Behandlung eines nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV; <p>Patienten mit einer EGFR-Mutation mussten eine Progression (während oder nach der Behandlung) oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer Behandlung mit einem oder mehreren TKI-Inhibitoren (z. B. Erlotinib, Gefitinib oder ein anderer EGFR-TKI-Inhibitor, der für die Behandlung von EGFR mutiertem NSCLC geeignet ist) aufweisen;</p> <p>Patienten mit einem ALK-Fusions-Onkogen mussten eine Progression (während oder nach der Behandlung) oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer Behandlung mit einem oder mehreren ALK-Inhibitoren (z. B. Crizotinib), die für die Behandlung von NSCLC mit ALK-Fusions-Onkogen geeignet sind, aufweisen;</p> <p>Patienten mit unbekanntem EGFR- und/oder ALK-Status mussten beim Screening einen Test durchführen. ALK und/oder EGFR konnte lokal oder zentral getestet werden.</p> <p>Patienten, die vorher eine neo-adjuvante, adjuvante Chemotherapie, Radiotherapie oder Chemoradiotherapie mit kurativer Absicht für eine nicht-metastasierte Erkrankung erhalten haben, mussten vor Randomisierung mindestens 6 Monate seit der letzten Chemotherapie, Radiotherapie oder Chemoradiotherapie therapiefrei gewesen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit behandelten asymptomatischen ZNS-Metastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn folgende Kriterien zutrafen: <ul style="list-style-type: none"> - Nur supratentorielle oder zerebelläre Metastasen (d. h. keine Metastasen im Kleinhirn, Hirnbrücke, Mark oder Rückenmark); - Keine andauernde Therapie mit Kortikosteroiden der ZNS-Erkrankung erforderlich; - Keine stereotaktische Bestrahlung innerhalb von 7 Tagen und keine Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung; - Keine Hinweise auf eine Progression zwischen Ende der Behandlung der ZNS-Erkrankung und dem Screening der Studie <p>Patienten, bei denen während dem Screening neue asymptomatische ZNS-Metastasen festgestellt wurden, mussten sich einer Radiotherapie und/oder Operation der ZNS-Metastasen unterziehen. Nach der Behandlung konnten diese Patienten ohne einen erneuten Hirnsch scan eingeschlossen werden, wenn alle anderen Kriterien erfüllt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannter PD-L1-Tumorstatus bestimmt durch einen IHC-Test eines zentralen Labors mit zuvor erhaltenem archiviertem Tumorgewebe oder mit einem Tumorgewebe aus einer Biopsie während dem Screening • Messbare Erkrankungen nach den RECIST v1.1-Kriterien • Adäquate hämatologische und Endorganfunktion definiert durch folgende Laborparameter, erhoben innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> - ANC \geq 1500 Zellen/μl (ohne Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) - Lymphozytenanzahl \geq 500/μl - Thrombozytenzahl \geq 100.000/μl (ohne Transfusion) - Hämoglobin \geq 9,0 g/dl (ggf. mit Transfusion) - INR oder aPTT \leq 1,5xULN (Dies gilt nur für Patienten, die keine therapeutische Antikoagulation erhalten; Patienten, die eine therapeutische Antikoagulation erhalten, sollten eine stabile Dosis erhalten.) - AST, ALT und alkalische Phosphatase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≤ 2,5 x ULN mit folgenden Ausnahmen: Patienten mit Lebermetastasen: AST und/oder ALT ≤ 5 x ULN; Patienten mit Leber- oder Knochenmetastasen: alkalische Phosphate ≤ 5 x ULN</p> <p>- Serum Bilirubin ≤ 1,25 x ULN (Patienten mit Gilbert-Syndrom und Serum Bilirubin ≥ 3 x ULN können eingeschlossen werden)</p> <p>- Serum Kreatinin ≤ 1,5 x ULN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung weiblicher Patienten im gebärfähigen Alter, eine hocheffektive Art der Verhütung (niedrige Ausfallrate < 1 % pro Jahr bei dauerhafter und korrekter Anwendung) bis fünf Monate nach Behandlungsende mit Atezolizumab oder 30 Tage nach Behandlungsende mit nab-Paclitaxel (was später eintrifft) zu verwenden; Einwilligung männlicher Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter eine hocheffektive Art der Verhütung (niedrige Ausfallrate < 1 % pro Jahr bei dauerhafter und korrekter Anwendung) bis sechs Monate nach Behandlungsende mit nab-Paclitaxel und/oder Carboplatin (was später eintrifft) zu verwenden; Männliche Patienten durften während der Studie und für mindestens sechs Monate nach Behandlungsende mit nab-Paclitaxel und/oder Carboplatin (was später eintrifft) keine Samenspende machen. • Ergänzung oraler Kontrazeptiva durch andere Verhütungsmethoden, aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit der Studienmedikation (auch für männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter gültig); Männliche Patienten mussten immer ein Kondom verwenden • Negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstest innerhalb 14 Tage vor der ersten Einnahme der Studienmedikation von weiblichen Patienten, die weder postmenopausal waren noch operativ sterilisiert wurden <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen bestimmt durch Computertomografie- oder Magnetresonanztomografie-Untersuchungen während des Screenings und durch frühere radiografische Untersuchungen • Rückenmarkskompression, welche nicht durch Operation und/oder Strahlung behandelt wurde oder zuvor diagnostizierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und behandelte Rückenmarkskompression ohne Beleg, dass die Krankheit klinisch stabil für ≥ 2 Wochen vor der Randomisierung war</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leptomeningeale Erkrankung • Unkontrollierter Tumorschmerz <p>Patienten die Schmerzmittel benötigen, mussten bei Studieneintritt eine stabile Behandlung erhalten;</p> <p>Symptomatische Erkrankungen, die für palliative Radiotherapie geeignet waren (z. B. Knochenmetastasen), mussten vor Studieneinschluss behandelt werden und von den Auswirkungen der Radiotherapie erholt sein;</p> <p>Asymptomatische metastatische Erkrankungen, deren weiteres Wachstum funktionale Störungen oder hartnäckige Schmerzen hervorrufen könnten (z. B. Epiduralmetastasen, die im Moment keine Kompression des Rückenmarks verursachen), mussten, soweit sie dafür geeignet waren, vor Studieneinschluss für eine lokoregionale Therapie in Betracht gezogen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierter Pleuraerguss, Herzbeutelerguss oder Aszites der wiederholte (monatlich oder häufiger) Drainagen nötig macht; Patienten mit Dauerkathetern (z. B. PleurX[®]) waren erlaubt • Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie ($> 1,5$ mmol/l ionisiertes Calcium oder $\text{Ca} > 12$ mg/dl oder korrigiertes Serum Calcium $> \text{ULN}$); Patienten, die Denosumab vor der Behandlung erhielten, mussten geeignet und gewillt sein während der Studie Denosumab durch Bisphosphonate zu ersetzen • Andere Malignome als NSCLC innerhalb von fünf Jahren vor Randomisierung, mit Ausnahme derjenigen, die ein vernachlässigbares Risiko für Metastasen oder Tod haben und die mit einem zu erwartenden kurativen Ausgang behandelt wurden • Bekannter PD-L1-Tumorstatus bestimmt durch einen IHC-Test einer anderen klinischen Studie (z. B. wurden Patienten, deren PD-L1-Status im Rahmen des Screenings für eine andere Studie mit anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Antikörpern erhoben wurde, die aber für die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht geeignet waren, ausgeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden • Vorgeschichte von schwerer allergischer, anaphylaktischer oder anderer überempfindlicher Reaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Produkten, die aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen werden, oder anderen Komponenten von Atezolizumab • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischen Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, Gefäßthrombose assoziiert mit Antiphospholipid-Syndrom, Wegenersche Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barre-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis (Patienten mit einer Vorgeschichte einer Autoimmun-Hypothyreoidismus, die mit Schilddrüsen-Hormonersatz stabil behandelt werden, und Patienten mit einem kontrollierten Diabetes mellitus Typ-1, die mit einem Insulin-Regime stabil behandelt werden, konnten an der Studie teilnehmen; Patienten mit Ekzem, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit rein dermatologischen Manifestationen (z. B. Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden ausgeschlossen), konnten eingeschlossen werden, sofern folgenden Bedingungen erfüllt waren: der Hautausschlag bedeckt weniger als 10 % der Körperoberfläche; die Krankheit war zu Beginn der Studie gut kontrolliert und erforderte nur eine geringe Potenz topischer Steroide; keine akuten Krankheitsschübe innerhalb der letzten 12 Monate) • Vorgeschichte einer idiopathischen pulmonalen Fibrose, organisierenden Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), medikamenteninduzierten Pneumonitis, oder dem Nachweis einer aktiven Pneumonitis in der Brust-Computertomografie beim Screening (Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Strahlenfeld (Fibrose) war erlaubt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiver HIV-Test • Patienten mit aktiver Hepatitis-B oder Hepatitis-C Infektion • Aktive Tuberkulose • Schwere Infektionen innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung einschließlich, aber nicht beschränkt auf Hospitalisierung wegen Komplikationen einer Infektion, Bakteriämie oder schwere Lungenentzündung • Erhalt von Antibiotika (oral oder intravenös) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung (prophylaktische Antibiotika, z. B. vorbeugend gegen eine Harnwegsinfektion oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung, waren erlaubt) • Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung wie z. B. eine Herzerkrankung nach der New York Heart Association (der Klasse II oder höher), Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder zu erwartender größerer chirurgischer Eingriff während der Studie, außer zu diagnostischen Zwecken • Patienten mit vorheriger Knochenmarks- oder Organtransplantation • Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung oder die Erwartung, dass eine solche Impfung während der Studie erforderlich ist • Alle anderen Krankheiten, Stoffwechselstörungen, körperliche Untersuchungen oder klinische Laborbefunde, die einen begründeten Verdacht aufweisen, der gegen die Verwendung eines Prüfpräparats spricht oder Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse haben kann oder ein hohes Behandlungsrisiko bedeuten • Erkrankungen oder Umstände, die die Fähigkeit die Studienverfahren zu verstehen und ihnen zu folgen und/oder zu entsprechen, beeinflussen • Behandlung mit einer zugelassenen Krebstherapie, einschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hormontherapien, innerhalb von 21 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung; folgende Ausnahmen waren erlaubt: TKI, die für die Behandlung von NSCLC zugelassen wurden und > 7 Tage vor Randomisierung abgesetzt wurden; der Scan zu Baseline musste nach Absetzen der vorherigen Therapie mit TKI gemacht werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat mit therapeutischer Absicht innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Vorbehandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockade-Therapien, anti-PD-1 und anti-PD-L1-Antikörpern; Patienten, die zuvor eine anti-CTLA-4 Behandlung erhalten haben, konnten eingeschlossen werden, wenn folgende Anforderungen erfüllt waren: die letzte Dosis der anti-CTLA-4 Behandlung wurde mindestens sechs Wochen vor Randomisierung verabreicht; keine Vorgeschichte schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen von anti-CTLA-4 (NCI CTCAE Grad 3 oder 4) • Behandlung mit systemischen immunstimulatorischen Arzneimitteln (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Interferone oder Interleukin-2) innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung oder der fünffachen Halbwertszeit des Medikaments, je nachdem, was länger ist; eine vorherige Behandlung mit Krebsimpfstoffen war erlaubt • Behandlung mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und anti-TNF-Substanzen) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung; Patienten, die akut, niedrig dosiert systemische immunsuppressive Medikamente erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden; die Verwendung von Kortikosteroiden für chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Mineralocorticoide für Patienten mit orthostatischer Hypotonie und niedrig dosierte zusätzliche Kortikosteroide wegen Nebennierenrindeninsuffizienz war erlaubt • Bekannte Vorgeschichte schwerer allergischer Reaktionen auf platinhaltige

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verbindungen oder Mannitol <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Unverträglichkeit gegenüber eines Bestandteils von nab-Paclitaxel • Periphere Neuropathie Grad ≥ 2 nach NCI CTCAE v4.0 • Bekannte Vorgeschichte schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Produkte, die Cremophor® EL enthalten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	131 Studienzentren in 8 Ländern: Belgien (4), Kanada (5), Frankreich (11), Deutschland (25), Italien (6), Israel (10), Spanien (13), USA (57)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsarme:</u> Arm A: 4 – 6 Wochen Induktionsphase mit Atezolizumab + CnP und anschließend Erhaltungstherapie mit Atezolizumab Arm B: 4 – 6 Wochen Induktionsphase mit CnP und anschließend BSC oder Wechsel zu einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich (innerhalb von 6 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus der Induktionsphase); für Patienten unter Protokollversion 1 – 4 war auch ein Wechsel zu einer Erhaltungstherapie mit Erlotinib oder ein Behandlungswechsel (Cross-over) nach Progression zu Atezolizumab möglich <u>Verabreichung:</u> Atezolizumab: 1200 mg über 60 (\pm 15) Minuten intravenös (bei der ersten Infusion, Reduzierung auf 30 (\pm 10) Minuten bei den folgenden Infusionen) nab-Paclitaxel: 100 mg/m ² intravenös über 30 Minuten Carboplatin: AUC 6 intravenös über 15 - 30 Minuten Atezolizumab und Carboplatin werden an Tag 1 des 21-tägigen Zyklus verabreicht. nab-Paclitaxel wird an den Tagen 1, 8 und 15 des 21-tägigen Zyklus verabreicht. An Tag 1 werden die Wirkstoffe in der folgenden Reihenfolge verabreicht: Arm A: Atezolizumab -> nab-Paclitaxel -> Carboplatin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arm B: nab-Paclitaxel -> Carboplatin
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Co-Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP in der tGE-WT- und der ITT-WT-Population anhand PFS gemäß RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt. • Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP in der ITT-WT-Population anhand OS. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in der tGE-WT-Population anhand OS. • Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in der PD-L1 TC2/3 oder IC2/3 WT- und der PD-L1 TC1/2/3 oder IC1/2/3 WT-Population anhand PFS gemäß RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt und anhand OS. • Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in der tGE-Population und ITT-Population anhand PFS gemäß RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt und anhand OS. • Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in der tGE-WT- und der ITT-WT-Population anhand der objektiven Ansprechrate gemäß RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt. • Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in der tGE-WT- und der ITT-WT-Population anhand der Dauer des Ansprechens gemäß RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt. • Bewertung der Überlebensrate zu einem und zu zwei Jahren in jedem Behandlungsarm für die tGE-WT- und die ITT-WT-Population • Bestimmung des Einflusses von Atezolizumab auf die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) der Patienten berichteten Lungenkrebsymptome Husten, Dyspnoe (Einzel- und Subskalen),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schmerzen in der Brust und Arm-/Schulterschmerzen gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in der tGE-WT- und der ITT-WT-Population.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung des Einflusses von Atezolizumab anhand der Veränderung zu Baseline in patientenberichteten Lungenkrebsymptomscores (Brustschmerzen, Dyspnoe und Husten) gemessen durch den SILC in der tGE-WT- und der ITT-WT-Population.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>SAP Amendment 1 – 17. Oktober 2017:</u> Zeitpunkt der Primäranalyse jetzt durch benötigte Anzahl OS-Ereignisse für Interimsanalyse von OS gesteuert, da basierend auf externen Daten OS als sensitiver für immunbasierte Krebstherapien eingeschätzt wird als PFS</p> <p><u>SAP Amendment 2 – 13. März 2018:</u> Basierend auf den letzten externen Daten der Studie IMpower150, die statistisch signifikante Behandlungseffekte von Atezolizumab in der ITT-WT-Population zeigen, wurde die statistische Teststrategie angepasst; In der Studie IMpower130 ist als erstes der Test in der ITT-WT-Population geplant und der Test in der Teff-high WT-Population wird nur noch als optionale explorative Analyse aufgezählt. Basierend auf früherer Literatur und jüngsten Daten der Studie IMpower150 wurde der SAP so aktualisiert, dass die OS-Analysen für die IMpower130 mit der Lan-DeMets-Annäherung an die Pocock-Grenzen (und nicht an die O'Brien Fleming Grenzen) gemacht werden um mehr α für die Interimsanalysen zu haben, zu dessen Zeitpunkt die OS Ergebnisse weniger verzerrt sein könnten</p> <p><u>SAP Amendment 3 – 4. Mai 2018:</u> Anpassung der finalen Stratifizierungsfaktoren um eine Überstratifizierung zu vermeiden; sollte bei einer Kombination der Ausprägungen der Stratifizierungsvariablen weniger als 15 Ereignisse beobachtet werden (PFS oder OS) dann soll der Stratifizierungsfaktor mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Ausprägung mit den wenigstens Patienten entfernt werden bis es keine Kombination mit weniger als 15 Ereignissen mehr gibt. Dieses finale Set an Stratifizierungsfaktoren soll dann für alle stratifizierten Analysen angewendet werden
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Bestimmung der Fallzahl basiert auf der Anzahl der erforderlichen Ergebnisse um die Wirksamkeit anhand PFS und OS in den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen.</p> <p>Folgende Annahmen wurden bei der Schätzung der benötigten Eventzahlen von PFS getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 93 % Power bei einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,0003 um ein HR von 0,55, was einer Verlängerung des medianen PFS von 6 auf 10,9 Monate entspricht, in der tGE-WT-Population zu erkennen • 95 % Power bei einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,0003 um ein HR von 0,65, was einer Verlängerung des medianen PFS von 6 auf 9,2 Monate entspricht, in der ITT-WT-Population zu erkennen • Keine Interimsanalysen für PFS • Dropoutrate von 5 % pro 12 Monate <p>Folgende Annahmen wurden bei der Schätzung der benötigten Eventzahlen von OS getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 % Power bei einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,022 um ein HR von 0,75, was einer Verlängerung des medianen OS von 12 auf 16 Monate entspricht, in der ITT-WT-Population zu erkennen • Eine Interimsanalyse für OS zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, zu dem annähernd 77 % der für die finale OS-Analyse benötigten OS-Events erwartet werden (gemäß Lan-DeMets Annäherung an die O'Brien-Fleming-Grenze) • Dropoutrate von 5 % pro 24 Monate <p>Unter diesen Annahmen werden insgesamt etwa 715 Patienten in die Studie aufgenommen, mit etwa 650 Patienten in der ITT-WT-Population und etwa 325 Patienten in der tGE-WT-Population.</p> <p>Die finale PFS-Analyse wurde durchgeführt, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>waren: etwa 225 eingetretene PFS-Ereignisse in der tGE-WT-Population, etwa 475 eingetretene PFS-Ereignisse in der ITT-WT-Population und Einschluss des letzten Patienten der Studie. Es wurde angenommen, dass die finale PFS-Analyse etwa 32 Monate nach Einschluss des ersten Patienten stattfinden wird. Diese Anzahl an Ereignissen würde eine minimale nachweisbare Differenz, die in der tGE-WT-Population einem HR von 0,68 und in der ITT-WT-Population einem HR von 0,76 entsprechen würde, ermöglichen.</p> <p>Bei einer Fallzahl von 650 Patienten werden etwa 457 OS-Ereignisse in der ITT-WT-Population erwartet. Die finale OS-Analyse wird etwa 42 Monate nach Einschluss des ersten Patienten erwartet. Diese Anzahl an Ereignissen ermöglicht eine minimale nachweisbare Differenz von einem HR = 0,81 in der ITT-WT-Population.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ein externes iDCM (Independent Data Monitoring Committee) wurde eingerichtet um fortlaufend Sicherheitsdaten auszuwerten. Alle Analysen nach Behandlungsarm für das iDCM werden durch ein unabhängiges Datenzentrum erstellt. Mitglieder des iDCM stammen nicht vom Sponsor und folgen einer Charter, die ihre Rollen und Verantwortlichkeiten beschreibt. Jegliche Ergebnisse der Sicherheitsüberprüfung, die sich auf den Studienverlauf auswirken, werden den Prüfarzten zur Benachrichtigung der Institutional Review Boards und der Ethikkommissionen rechtzeitig mitgeteilt.</p> <p>Wenn etwa 352 OS- Ereignisse in der ITT-WT-Population zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse beobachtet wurden, wird eine Interimsanalyse für OS gemacht. Sind es deutlich weniger beobachtete OS-Ereignisse, wird ein nominales α von 0,01 (vernachlässigbarer Einfluss auf die gesamte Typ I Fehlerrate) zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse für die OS-Analyse gewählt und eine zweite Interimsanalyse wird nach etwa 352 OS-Ereignissen durchgeführt. Die Stoppgrenzen für die Interims- und finale OS-Analyse folgen der O'Brien-Fleming-Grenze bestimmt mit Hilfe des Lan-DeMets Ansatzes.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels Interactive Web/Voice Response System (IxRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die permutierte Block-Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Lebermetastasen zu Baseline (ja vs. nein) • PD-L1-Expression nach IHC (TC3 und alle IC vs. TC0/1/2 und IC2/3 vs. TC0/1/2 und IC0/1)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Nach Einwilligungserklärung erfolgte die Zuteilung einer individuellen Patientennummer und anschließend die Zuteilung per IxRS. Die Anzahl der Zyklen während der Induktionsphase wurde durch den Prüfarzt vor Randomisierung festgelegt und dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durch das jeweilige Studienzentrum mittels IxRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet, offene Studie b) nicht verblindet, offene Studie c) nicht verblindet, offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> ITT-Population: alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. ITT-WT-Population: ITT-Population ohne Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation. tGE-Population: ITT-Population mit einem bestimmten PD-L1-Expressionsstatus und einer bestimmten T-Effektor-Gensignatur im Tumorgewebe. tGE-WT-Population: ITT-WT-Population mit einem bestimmten PD-L1-Expressionsstatus und einer bestimmten T-Effektor-Gensignatur im Tumorgewebe. PD-L1-Populationen: TC1/2/3 oder IC1/2/3 Population, definiert als Patienten der ITT-Population mit PD-L1 TC1/2/3 oder IC1/2/3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu Baseline; PD-L1 TC2/3 oder IC2/3 Population definiert als Patienten der ITT-Population mit PD-L1 TC2/3 oder IC2/3 zu Baseline; PD-L1 TC3 oder IC3 Population definiert als Patienten der ITT-Population mit PD-L1 TC3 oder IC3 zu Baseline.</p> <p>PD-L1-WT-Populationen: PD-L1-Populationen ohne Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Safety-Population: alle randomisierten Patienten, die eine Studienmedikation erhalten haben; Gruppierung für Safety Analysen gemäß Erhalt von Atezolizumab (einschließlich fehlerhaftem Erhalt von Atezolizumab); das bedeutet speziell für Patienten, die Arm B zugeordnet wurden, dass sie bei fehlerhaftem Erhalt von Atezolizumab für Safety-Analysen zum Arm A zählen.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>PFS nach RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt in der tGE-WT-, ITT-WT-Populationen (sekundäre Populationen: TC2/3 oder IC2/3 WT-, TC1/2/3 oder IC1/2/3 WT-, tGE und ITT Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition: PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. • Zensierung/fehlende Werte: Das PFS für Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keinen Progress hatten und am Leben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Das PFS von Patienten ohne Tumorbewertung nach Baseline wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. • Methoden: <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan-Meier Methodik, stratifizierter log-rank Test und stratifizierte Cox-Regression - Stratifizierungsfaktoren: Geschlecht (männlich vs. weiblich), und PD-L1-Expression nach IHC (TC3 oder IC2/3 vs. TC0/1/2 und IC0/1), wie im IxRS erfasst

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Für jeden Vergleich wurde zur Kontrolle des Fehlers erster Art und um der OS-Interimsanalyse Rechnung zu tragen ein hierarchisches Vorgehen und ein α-spending Algorithmus angewendet <p>OS in der ITT-WT-Population (sekundäre Populationen: tGE-WT-, TC2/3 oder IC2/3 WT-, TC1/2/3 oder IC1/2/3 WT-, tGE und ITT Population)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition: OS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache • Zensierung/fehlende Werte: Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. • Methoden: <ul style="list-style-type: none"> - Dieselben Methoden wie für PFS - Zusätzliche Landmark-Analyse (1- und 2-Jahres Landmarks) in der tGE-WT- und der ITT-WT-Population: Kaplan-Meier Methode mit 95 %-KI mit Standardfehlern nach Greenwood-Formel; 95 %-KI des Unterschieds der OS-Raten in den zwei Behandlungsarmen wurden mittels Normal-Approximation mit Standardfehlern nach Greenwood geschätzt <p>ORR (Bestätigung nicht erforderlich) nach RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bestimmt in der tGE- WT- und der ITT-WT-Population (Patienten mit mindestens einer messbaren Läsion zu Baseline)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition: ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen CR (Complete Response) oder PR (Partial

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Response)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zensierung/fehlende Werte: Nicht zutreffend • Methoden: <ul style="list-style-type: none"> - Clopper-Pearson Methode für das 95 %-KI der Ansprechraten und stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test für Unterschiede zwischen den Raten (dieselben Stratifizierungsfaktoren wie bei PFS) <p>DOR (Bestätigung nicht erforderlich) nach RECIST v1.1 durch den Prüfarzt in der tGE-WT- und WT-Population bestimmt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition: DOR wurde definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen objektiven Ansprechens (CR oder PR) und einer Krankheitsprogression oder dem Tod durch jegliche Ursache. • Zensierung/fehlende Werte: Für Patienten, die noch am Leben waren und zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Wenn nach Erreichen des ersten Ansprechens (CR oder PR) keine Tumorbeurteilung stattfand, wurde die DOR auf den Zeitpunkt des ersten Ansprechens zensiert. • Methoden: <ul style="list-style-type: none"> - Dieselben Methoden wie für PFS (Vergleich für deskriptive Zwecke, da DOR auf einer nicht randomisierten Teilpopulation basiert und daher kein formales Hypothesentesten gemacht wird) <p><u>PRO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 bestehen beide aus Multi-Item-Skalen und Einzel-Item-Skalen, die in Funktionsskalen, Symptomskalen und einen globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsstatus gruppiert werden. Wenn bei Multi-Item-Skalen ≤ 50 % der Items zu einem

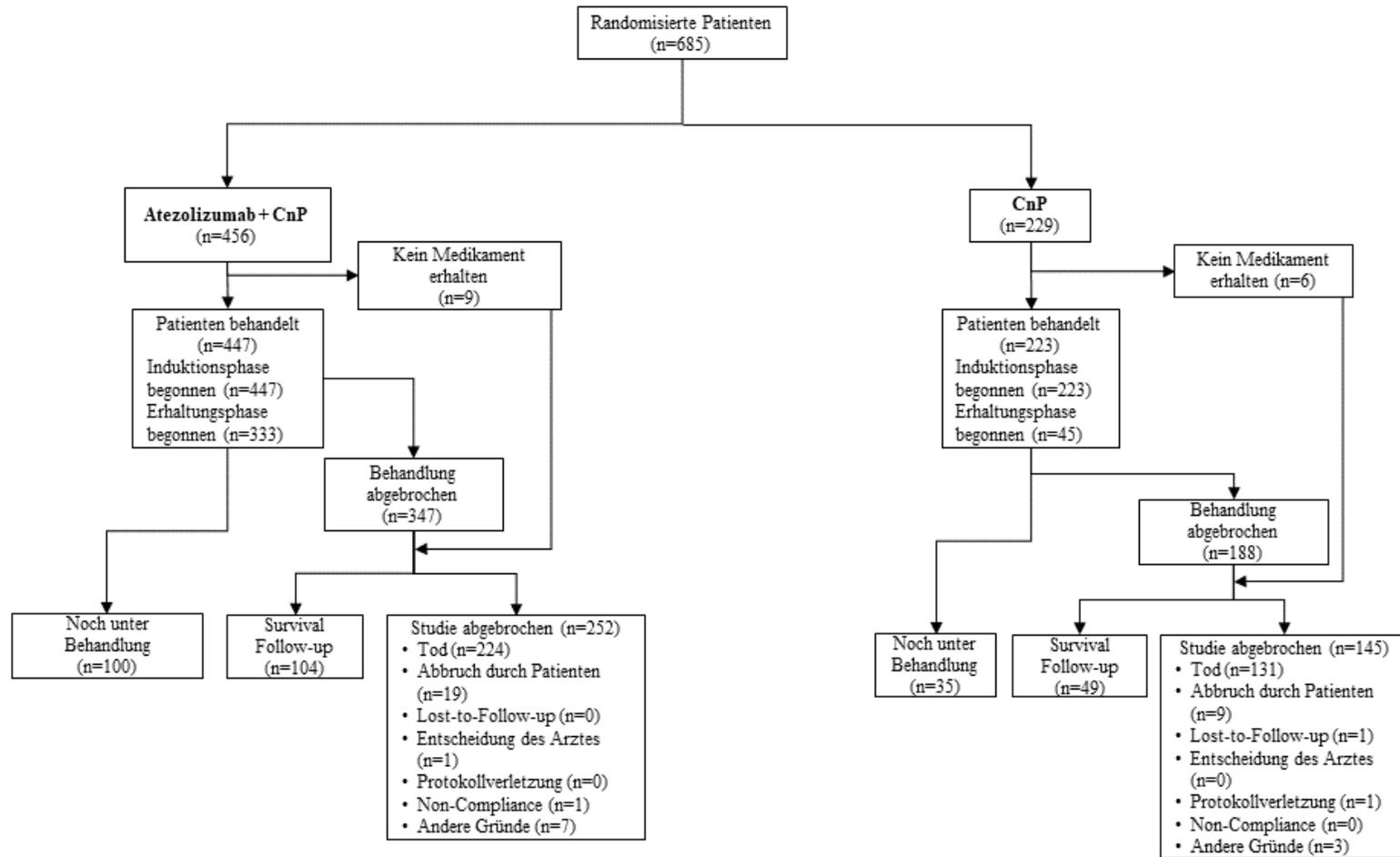
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt fehlten, wurde die Subskala anhand der nicht fehlenden Werte berechnet. Wenn > 50 % der Items oder ein Einzel-Item fehlten, konnte keine Subskala berechnet werden und hatte somit zu diesem Zeitpunkt einen fehlenden Wert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTD bezüglich EORTC wurde definiert als die Zeit zwischen Baseline und der ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC Symptomscores. Patienten ohne Verschlechterung bis zur Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Messung ohne Verschlechterung zensiert. Wenn der Baseline-Wert fehlt oder es keinen post-Baseline-Wert gibt, wird zum Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag randomisiert. Es findet keine Imputation fehlender Werte statt. Eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung in Lungenkrebsymptomen ist definiert als eine Steigerung um ≥ 10 Punkte in einer Symptomskala im Vergleich zu Baseline, die über mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertungen anhielt oder auf die innerhalb von drei Wochen der Tod folgte. • Zusätzlich Veränderung zu Baseline bezüglich EORTC analog zu SILC-Analyse • Der SILC-Fragebogen besteht aus drei Scores für Dyspnoe, Husten und Schmerzen in der Brust. Jeder Score entspricht dem Mittelwert der zugehörigen Items. • Veränderung zu Baseline bezüglich SILC wurde deskriptiv mittels Mittelwert, SD, Median und Range nach Behandlungsarm für alle Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Wert post-Baseline analysiert. Ausgewertet zu allen on-Treatment Messungen, zum Zeitpunkt der Progression, der letzten Dosis vor Behandlungsabbruch und bei den Follow-up Untersuchungen über sechs Monate. Eine Veränderung $\geq 0,3$ bzw. $\geq 0,5$ Punkte gilt bei Dyspnoe und Husten bzw. Schmerzen in der Brust als klinisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>relevant.</p> <p><u>Verträglichkeit:</u> Deskriptive Darstellung von UE, SUE, behandlungsbezogene SUE, schwere UE (Grad ≥ 3), AESI, immunbedingte UE und Studienabbrüche aufgrund UE. Einteilung nach Graden gemäß NCI CTCAE v4.0, bei mehrfachem Auftreten eines UE wird dies nur einmal mit dem höchsten Grad gewertet. Separate Darstellung der Patienten, die vor Protokoll Version 5 in Arm B randomisiert wurden und nach Progression die Möglichkeit eines Behandlungswechsels (Cross-over) zu Atezolizumab erhielten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Populationen, in denen für PFS und OS ein Vorteil gezeigt werden konnte, werden die folgenden Subgruppenanalysen gemacht (auch für ORR):</p> <p>Unstratifiziertes HR von einem Cox-Modell und KM-Schätzer für das Mediane PFS und OS separat für jede Kategorie der Subgruppen zum Vergleich der Behandlungsarme in einem Forest-Plot dargestellt. Für ausgewählte Subgruppen werden zusätzlich KM-Plots für PFS und/oder OS dargestellt. Folgende Subgruppenmerkmale werden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografie (Alter, Geschlecht, Rasse/Ethnie) • Krankheitscharakteristika zu Baseline (z. B. ECOG-PS, Lebermetastasen, Raucherstatus, von Metastasen betroffene Organe wie Gehirn, Knochen usw., EGFR-Mutationsstatus, KRAS-Mutationsstatus) • PD-L1-Status nach IHC (verschiedene Kategorisierungen) • Geplante Anzahl an Zyklen während der Induktionsphase
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>ITT-WT-Population: <u>Atezolizumab + CnP</u></p> <p>a) 456 b) 447 c) 456</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>CnP</u> a) 229 b) 223 c) 229
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	ITT-WT-Population: <u>Atezolizumab + CnP</u> Tod: 224 Lost-to-Follow-Up: 0 Non-Compliance: 1 Entscheidung des Arztes: 1 Abbruch durch Patienten: 19 Protokollverletzung: 0 Andere Gründe: 7 <u>CnP</u> Tod: 131 Lost-to-Follow-Up: 1 Non-Compliance: 0 Entscheidung des Arztes: 0 Abbruch durch Patienten: 9 Protokollverletzung: 1 Andere Gründe: 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung erster Patient: 16. April 2015 Randomisierung letzter Patient: 13. Februar 2017 Confirmatorische Datenanalyse: 15. März 2018 Explorative Datenanalyse für Gesamtüberleben: 4. September 2018 (Zulassungsgefordert) Survival Follow-up: alle 3 Monate oder öfter bis zum Tod, Lost-to-Follow-Up oder Entscheidung der Beendigung durch den Sponsor, je nach dem was zuerst eintrat.

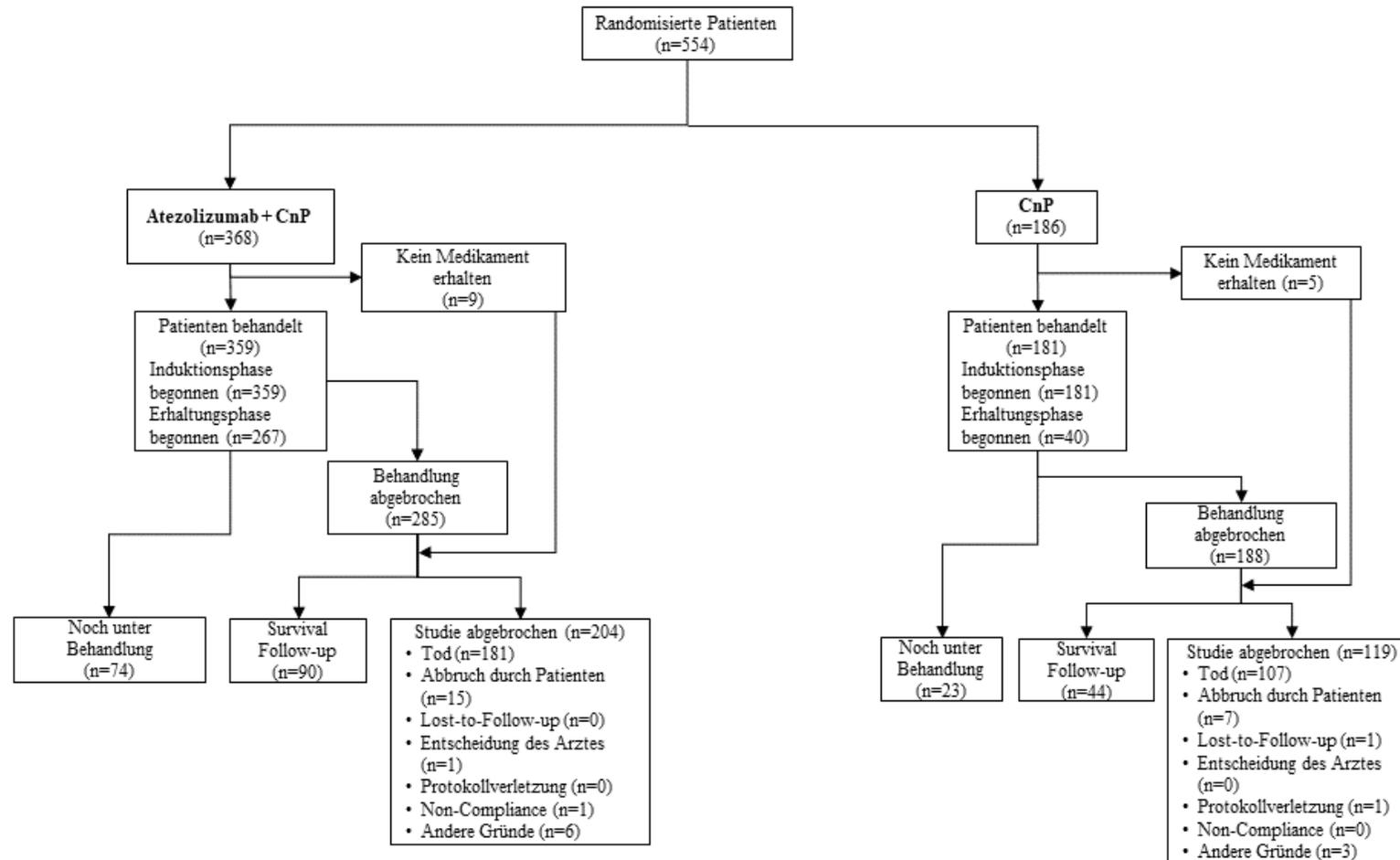
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Dossierfertigstellung läuft diese Studie noch
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADA: Anti-Drug Antibody; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Gesamtzahl neutrophile Granulozyten; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; AUC: Fläche unter der Kurve; BSC: Best supportive care; CD: Cluster of differentiation; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Vollständiges Tumoransprechen; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; ePRO: Electronic Patient Reported Outcome; FDA: Food and Drug Administration; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; iDCM: Unabhängiges Datenkontrollkomitee; IHC: Immunhistochemie; INR: International Normalized Ratio; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; ITT: Intention to Treat; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; MRT: Magnetresonanztomographie; nab: Nanoparticle albumin bound; NCI: National Cancer Institute; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmed death 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Tumoransprechen; PRO: Patient Reported Outcome; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SILC: Symptoms in Lung Cancer; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TC: Tumorzelle; Teff: T-Effektor; tGE: Tumorgenexpression; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TNF: Tumornekrosefaktor; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs; WT: Wildtyp; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

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



CnP = Carboplatin + nab-Paclitaxel

Abbildung 18: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpower130, WT-Population



CnP = Carboplatin + nab-Paclitaxel

Abbildung 19: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie IMpower130, NEMO-Subpopulation

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower130

Studie: IMpower130**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Primary Clinical Study Report - Study GO29537 (IMpower130) - A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients with Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1080283, October 2018.	A
Studienbericht Addendum: Clinical Study Report Addendum - Study GO29537 (IMpower130) - A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients with Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1091091, October 2018.	B

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie IMpower130 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) im Verhältnis 2:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response System (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten

Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Randomisierung wurde unter Verwendung des Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

A, B

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

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen auf Studienebene führen können. Die Patienten in den Behandlungsarmen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika vergleichbar.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial allgemein auf Studienebene sprechen. Das offene Studiendesign und die Möglichkeit des Behandlungswechsels werden auf Endpunktebene berücksichtigt. Somit 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:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Möglichkeit des Behandlungswechsels wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben durch IRF erhoben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Reviewkomitee war bei der Beurteilung des Endpunktes laut Protokoll verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben durch Prüfarzt erhoben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Tumoransprechen (Tumorbeurteilung durch Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

ORR: Alle randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen entsprechend den Vorgaben der RECIST-Kriterien.

DOR: Die Dauer des objektiven Ansprechens basiert auf einer nicht randomisierten Teilpopulation der Studie IMpower130 (Patienten mit partiellem oder komplettem Ansprechen). Das ITT-Prinzip kann daher bei diesen Analysen nicht umgesetzt werden. Da die Selektion der Patienten vom Tumorsprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die Dauer des objektiven Ansprechens in Zusammenhang mit der objektiven Ansprechrate betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bei der Dauer des objektiven Ansprechens führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln. Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.
A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Zwar wurden die Time-to-Event-Responderanalysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.
A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (as treated). Die Zensierung war angemessen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Zwar wurden die Time-to-Event-Analysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern vorliegen, sind die verwendeten Time-

to-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Patienten mit UE nach CTCAE-Grad (3-4, 3, 4, 5)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (as treated). Die Zensierung war angemessen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Zwar wurden die Time-to-Event-Analysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern vorliegen, sind die verwendeten Time-to-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (as treated). Die Zensierung war angemessen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Zwar wurden die Time-to-Event-Analysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern vorliegen, sind die verwendeten Time-to-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (as treated). Die Zensierung war angemessen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Zwar wurden die Time-to-Event-Analysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern vorliegen, sind die verwendeten Time-to-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.
A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (as treated). Die Zensierung war angemessen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Zwar wurden die Time-to-Event-Analysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern vorliegen, sind die verwendeten Time-to-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Die SAF-WT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Atezolizumab + CnP-Arm ausgewertet, wenn ihnen Atezolizumab (unabhängig von der Dosis) verabreicht wurde, unabhängig von der Randomisierung, sonst im CnP-Arm (as treated). Die Zensierung war angemessen.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Zwar wurden die Time-to-Event-Analysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern vorliegen, sind die verwendeten Time-

to-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Für Patienten aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit nach Progress auf eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu wechseln.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit des Behandlungswechsels kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-Up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-Up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen der Studie IMpower130**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G1: Sensitivitätsanalysen für Gesamtüberleben	433
Anhang 4-G2: Kaplan-Maier-Plots für Symptomatik anhand der Items des EORTC	
QLQ-C30	438
Anhang 4-G2.1: WT-Population	438
Anhang 4-G2.2: NEO-M-Subpopulation	443
Anhang 4-G3: Kaplan-Maier-Plots für Symptomatik anhand der Items des EORTC	
QLQ-LC13.....	448
Anhang 4-G3.1: WT-Population	448
Anhang 4-G3.2: NEO-M-Subpopulation	454
Anhang 4-G4: Kaplan-Maier-Plots für subjektiver Gesundheitszustand anhand der	
EQ-5D VAS	460
Anhang 4-G4.1: WT-Population	460
Anhang 4-G4.2: NEO-M-Subpopulation	461
Anhang 4-G5: Kaplan-Maier-Plots für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand	
des EORTC QLQ-C30.....	462
Anhang 4-G5.1: WT-Population	462
Anhang 4-G5.2: NEO-M-Subpopulation	466
Anhang 4-G6: Kaplan-Maier-Plots für Patienten mit unerwünschten Ereignissen	470
Anhang 4-G6.1: Gesamte Studiendauer	470
Anhang 4-G6.2: Induktionsphase	474
Anhang 4-G7: Ergänzende Darstellung für Verträglichkeit	478
Anhang 4-G8: Weitere Subgruppenanalysen.....	496

Anhang 4-G1: Sensitivitätsanalysen für Gesamtüberleben

Tabelle Anhang-1: Ergebnisse der RPSFTM-Methode zur Analyse des Gesamtüberlebens für die klinischen Zeitpunkte 15. März 2018 und 4. September 2018 für die WT-Population sowie für die NEM-Subpopulation

Beschreibung	HR [95 %-KI]			
	WT-Population		NEM-Subpopulation	
	CCOD: 15Mar2018	CCOD: 04Sep2018	CCOD: 15Mar2018	CCOD: 04Sep2018
Unadjustiert	0,788 [0,636; 0,977]	0,824 [0,675; 1,006]	0,784 [0,618; 0,995]	0,829 [0,665; 1,034]
RPSFTM				
60 %*	0,748 [0,576; 0,972]	0,786 [0,614; 1,007]	0,747 [0,562; 0,993]	0,795 [0,607; 1,042]
80 %*	0,735 [0,556; 0,970]	0,775 [0,596; 1,007]	0,736 [0,545; 0,993]	0,782 [0,586; 1,045]
100 %^{a,*}	0,719 [0,534; 0,968]	0,762 [0,576; 1,008]	0,722 [0,526; 0,992]	0,772 [0,569; 1,047]
120 %*	0,701 [0,508; 0,966]	0,746 [0,552; 1,009]	0,706 [0,503; 0,992]	0,760 [0,549; 1,050]
RPSFTM mit Re-Zensierung				
60 %*	0,720 [0,535; 0,968]	0,781 [0,606; 1,007]	0,726 [0,531; 0,992]	0,776 [0,575; 1,046]
80 %*	0,696 [0,502; 0,965]	0,770 [0,588; 1,008]	0,690 [0,480; 0,991]	0,759 [0,549; 1,050]
100 %^{b,*}	0,703 [0,511; 0,966]	0,738 [0,539; 1,009]	0,688 [0,478; 0,991]	0,722 [0,492; 1,060]
120 %*	0,665 [0,461; 0,961]	0,730 [0,528; 1,009]	0,667 [0,449; 0,990]	0,722 [0,492; 1,060]
* Prozentsatz des Atezolizumab Effekts, der für die in Behandlungsarm wechselnden Patienten aus dem Kontrollarm im RPSFTM beibehalten wird.				
^a 95 % Bootstrap KI: WT-Population – CCOD 15Mar2018: (0,547; 0,967) und CCOD 04Sep2018: (0,583; 1,011); NEM-Subpopulation – CCOD 15Mar2018: (0,535; 0,984) und CCOD 04Sep2018: (0,577; 1,047)				
^b 95 % Bootstrap KI: WT-Population – CCOD 15Mar2018: (0,513; 0,945) und CCOD 04Sep2018: (0,537; 1,016); NEM-Subpopulation – CCOD 15Mar2018: (0,499; 0,961) und CCOD 04Sep2018: (0,517; 1,039)				
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CCOD: Clinical Cut-Off Date; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NEM: Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model; WT: Wildtyp				

Tabelle Anhang 2: Anzahl und Art der Folgetherapien (15. März 2018, WT-Population)

Art der Folgetherapie	Atezolizumab + CnP (N = 456)	CnP (N = 229)
Folgetherapie	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens einer Folgetherapie	177 (38,8)	90 (39,3)
Gesamtzahl Therapien	337	151
Chemotherapie		
Patienten mit mindestens einer Chemotherapie	155 (34,0)	53 (23,1)
Gesamtzahl Chemotherapien	249	82
Pemetrexed	90 (19,7)	22 (9,6)
Carboplatin	35 (7,7)	16 (7,0)
Docetaxel	35 (7,7)	13 (5,7)
Pemetrexed Dinatrium	27 (5,9)	11 (4,8)
Gemcitabin	19 (4,2)	3 (1,3)
Gemcitabin Hydrochlorid	8 (1,8)	4 (1,7)
Paclitaxel	8 (1,8)	4 (1,7)
Cisplatin	7 (1,5)	0 (0,0)
Vinorelbin Tartrat	6 (1,3)	1 (0,4)
Paclitaxel Albumin	3 (0,7)	1 (0,4)
Etoposid	0 (0,0)	2 (0,9)
Methotrexat	1 (0,2)	1 (0,4)
Vinorelbin	2 (0,4)	0 (0,0)
Aldioxa	1 (0,2)	0 (0,0)
Cytarabin	0 (0,0)	1 (0,4)
Irinotecan	1 (0,2)	0 (0,0)
Immuntherapie		
Patienten mit mindestens einer Immuntherapie	33 (7,2)	44 (19,2)
Gesamtzahl Immuntherapien	34	47
Nivolumab	20 (4,4)	39 (17,0)
Pembrolizumab	7 (1,5)	4 (1,7)
Atezolizumab	5 (1,1)	2 (0,9)
AMG 820 (monoklonaler anti-CSF1-Antikörper)	1 (0,2)	0 (0,0)
Ipilimumab	0 (0,0)	1 (0,4)
Utomilumab	1 (0,2)	0 (0,0)

Art der Folgetherapie Folgetherapie	Atezolizumab + CnP (N = 456)	CnP (N = 229)
	n (%)	n (%)
Zielgerichtete Therapie		
Patienten mit mindestens einer zielgerichteten Therapie	50 (11,0)	21 (9,2)
Gesamtzahl zielgerichteter Therapien	54	21
Bevacizumab	14 (3,1)	4 (1,7)
Ramucirumab	11 (2,4)	5 (2,2)
Nintedanib	7 (1,5)	6 (2,6)
Erlotinib	10 (2,2)	2 (0,9)
Crizotinib	2 (0,4)	1 (0,4)
Erlotinib Hydrochlorid	2 (0,4)	0 (0,0)
Nintedanib Esilat	1 (0,2)	1 (0,4)
Seribantumab	2 (0,4)	0 (0,0)
Afatinib	1 (0,2)	0 (0,0)
Agerafenib	1 (0,2)	0 (0,0)
Alectinib Hydrochlorid	1 (0,2)	0 (0,0)
Cabozantinib	1 (0,2)	0 (0,0)
Entinostat	0 (0,0)	1 (0,4)
Everolimus	0 (0,0)	1 (0,4)
Trastuzumab Emtansin	1 (0,2)	0 (0,0)
Unbekannt		
Patienten mit mindestens einer Therapie	0 (0,0)	1 (0,4)
Gesamtzahl Therapien	0	1
Prüfintervention	0 (0,0)	1 (0,4)
Ein Patient wurde nur einmal gezählt, wenn er mehrere Folgetherapien der gleichen Art erhalten hat.		
Ein Patient wurde mehr als einmal gezählt, wenn er verschiedene Arten von Folgetherapien erhalten hat.		
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; CSF1: Colony-Stimulating Factor 1; nab: Nanoparticle albumin bound; WT: Wildtyp		

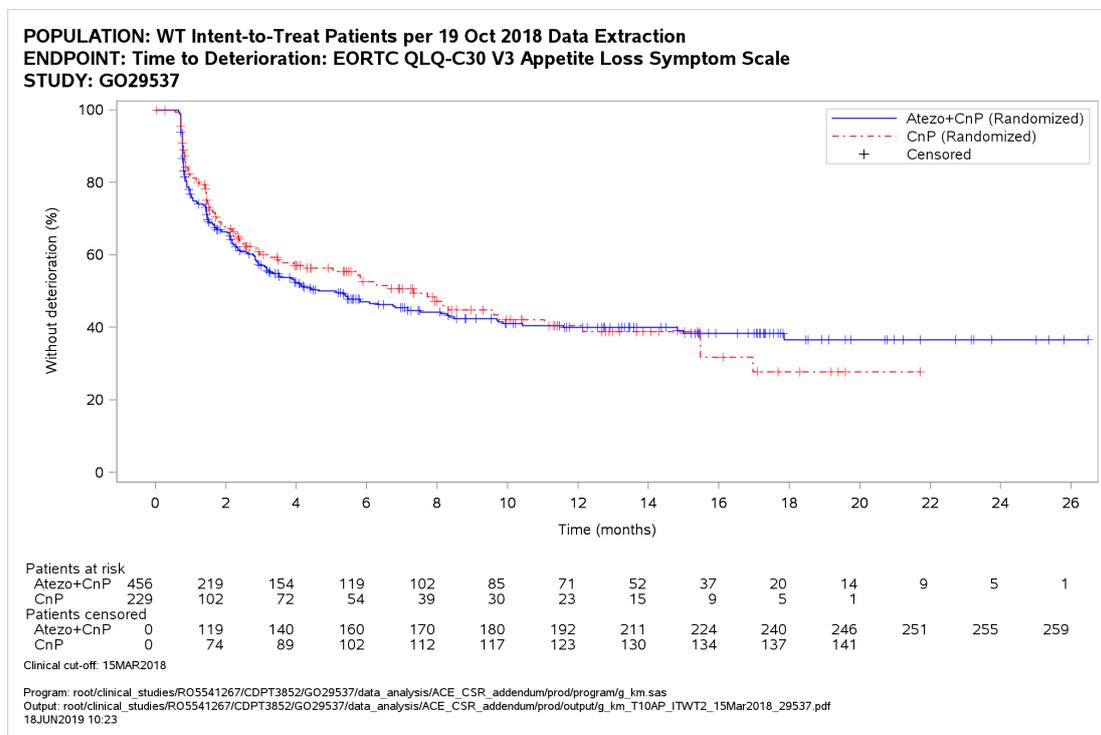
Tabelle Anhang-3: Anzahl und Art der Folgetherapien (15. März 2018, NEoM-Subpopulation)

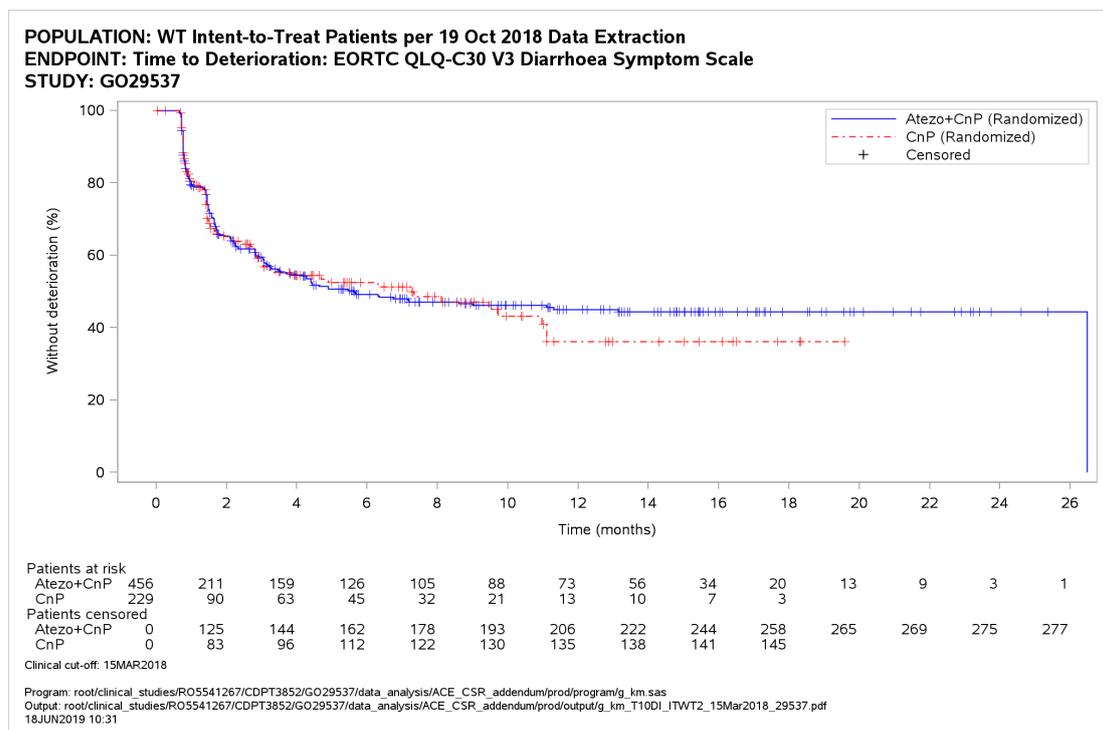
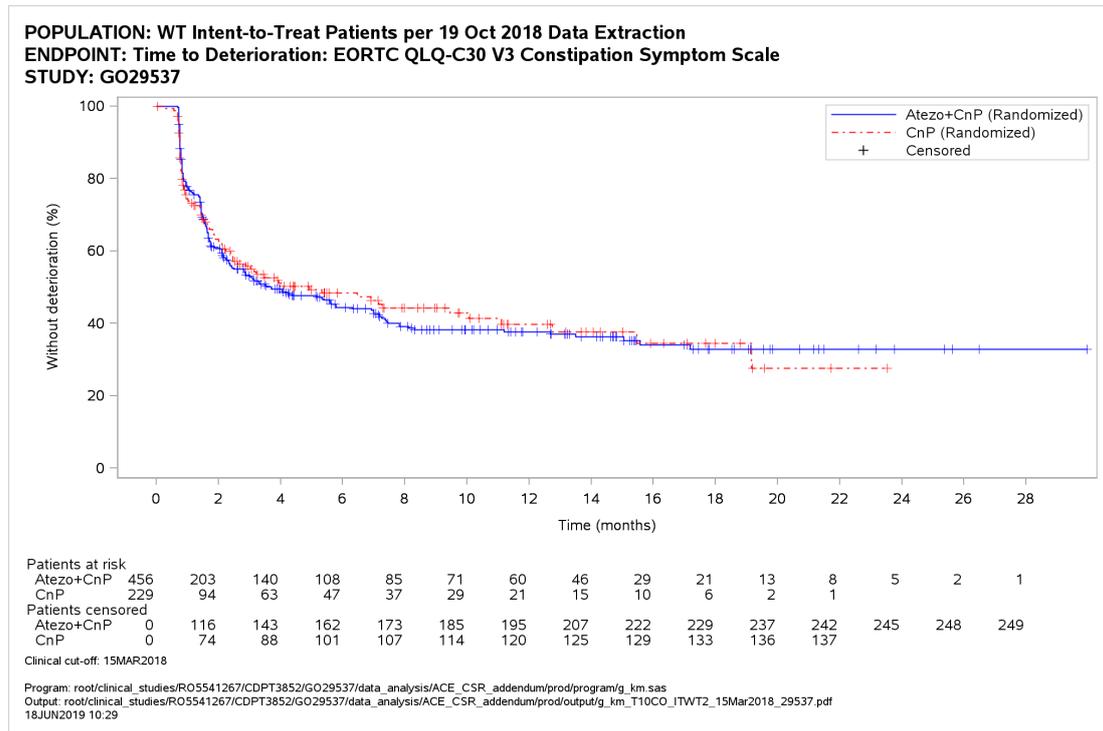
Art der Folgetherapie	Atezolizumab + CnP (N = 368)	CnP (N = 186)
Folgetherapie	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens einer Folgetherapie	143 (38,9)	78 (41,9)
Gesamtzahl Therapien	282	130
Chemotherapie		
Patienten mit mindestens einer Chemotherapie	127 (34,5)	42 (22,6)
Gesamtzahl Chemotherapien	210	66
Pemetrexed	76 (20,7)	19 (10,2)
Carboplatin	31 (8,4)	13 (7,0)
Docetaxel	27 (7,3)	11 (5,9)
Pemetrexed Dinatrium	21 (5,7)	8 (4,3)
Gemcitabin	15 (4,1)	2 (1,1)
Gemcitabin Hydrochlorid	8 (2,2)	2 (1,1)
Paclitaxel	7 (1,9)	2 (1,1)
Vinorelbin Tartrat	6 (1,6)	1 (0,5)
Cisplatin	6 (1,6)	0 (0,0)
Paclitaxel Albumin	3 (0,8)	1 (0,5)
Etoposid	0 (0,0)	2 (1,1)
Methotrexat	1 (0,3)	1 (0,5)
Vinorelbin	2 (0,5)	0 (0,0)
Aldioxa	1 (0,3)	0 (0,0)
Cytarabin	0 (0,0)	1 (0,5)
Immuntherapie		
Patienten mit mindestens einer Immuntherapie	27 (7,3)	42 (22,6)
Gesamtzahl Immuntherapien	28	45
Nivolumab	17 (4,6)	38 (20,4)
Pembrolizumab	5 (1,4)	3 (1,6)
Atezolizumab	4 (1,1)	2 (1,1)
AMG 820 (monoklonaler anti-CSF1-Antikörper)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ipilimumab	0 (0,0)	1 (0,5)
Utomilumab	1 (0,3)	0 (0,0)

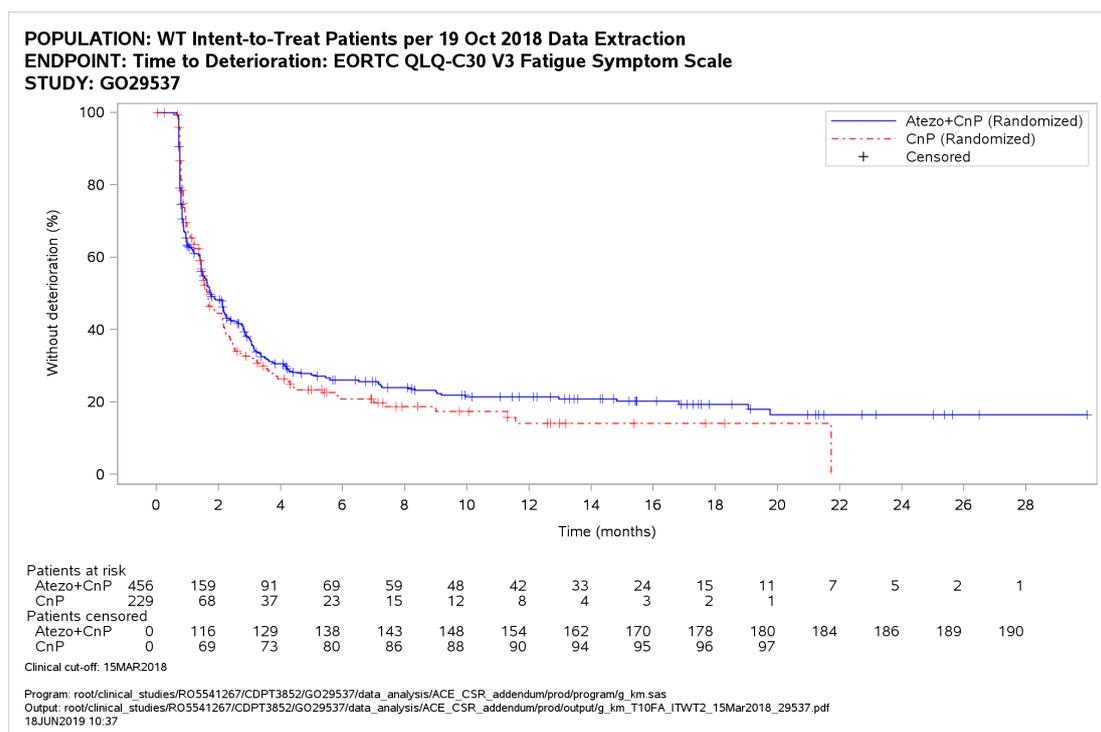
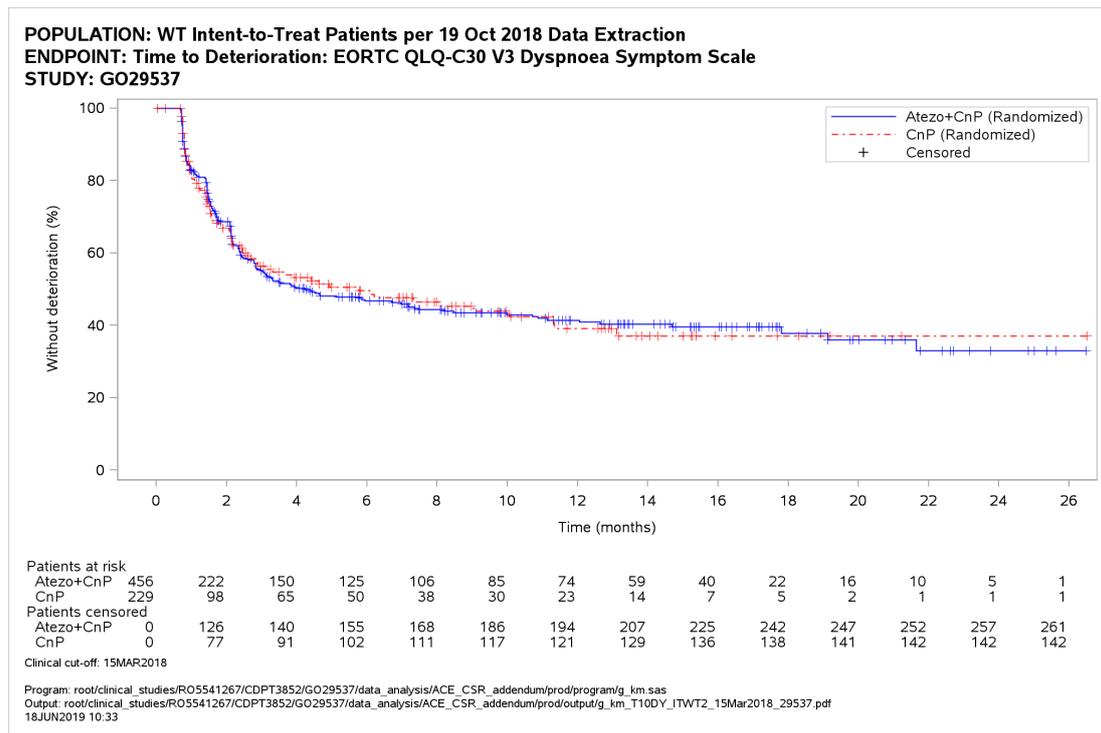
Art der Folgetherapie Folgetherapie	Atezolizumab + CnP (N = 368)	CnP (N = 186)
	n (%)	n (%)
Zielgerichtete Therapie		
Patienten mit mindestens einer zielgerichteten Therapie	40 (10,9)	18 (9,7)
Gesamtzahl zielgerichteter Therapien	44	18
Bevacizumab	13 (3,5)	3 (1,6)
Ramucirumab	9 (2,4)	4 (2,2)
Nintedanib	6 (1,6)	5 (2,7)
Erlotinib	7 (1,9)	2 (1,1)
Crizotinib	2 (0,5)	1 (0,5)
Nintedanib Esilat	1 (0,3)	1 (0,5)
Afatinib	1 (0,3)	0 (0,0)
Alectinib Hydrochlorid	1 (0,3)	0 (0,0)
Cabozantinib	1 (0,3)	0 (0,0)
Entinostat	0 (0,0)	1 (0,5)
Erlotinib Hydrochlorid	1 (0,3)	0 (0,0)
Everolimus	0 (0,0)	1 (0,5)
Seribantumab	1 (0,3)	0 (0,0)
Trastuzumab Emtansin	1 (0,3)	0 (0,0)
Unbekannt		
Patienten mit mindestens einer Therapie	0 (0,0)	1 (0,5)
Gesamtzahl Therapien	0	1
Prüfintervention	0 (0,0)	1 (0,5)
Ein Patient wurde nur einmal gezählt, wenn er mehrere Folgetherapien der gleichen Art erhalten hat. Ein Patient wurde mehr als einmal gezählt, wenn er verschiedene Arten von Folgetherapien erhalten hat. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; CSF1: Colony-Stimulating Factor 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; nab: Nanoparticle albumin bound; NEM: <u>N</u> icht PD-L1 hoch exprimierende Patienten <u>o</u> hne EGFR- <u>M</u> utation bzw. ALK-Translokation; PD-L1: Programmed death-ligand 1		

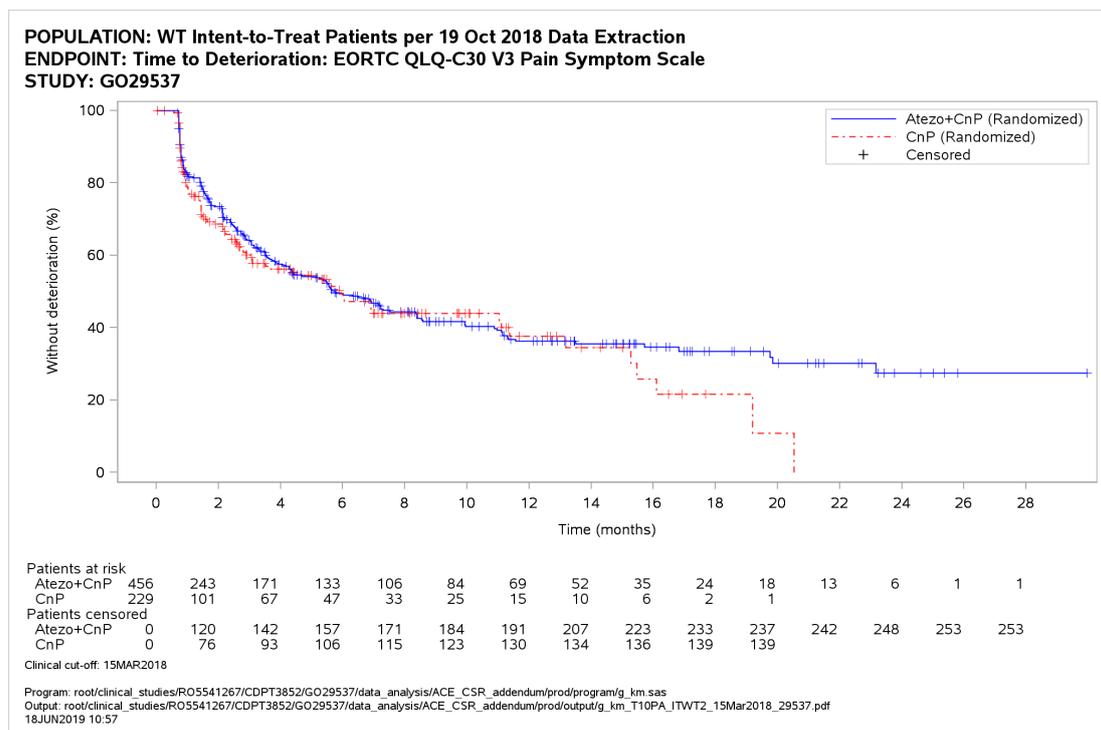
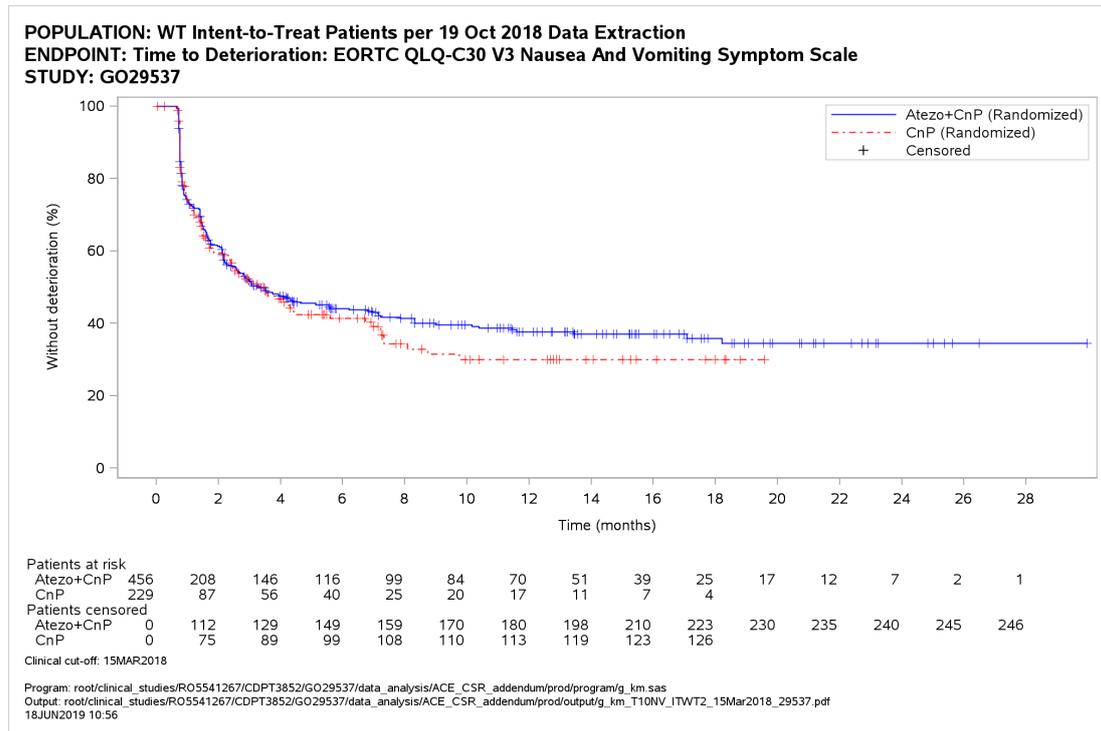
Anhang 4-G2: Kaplan-Maier-Plots für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

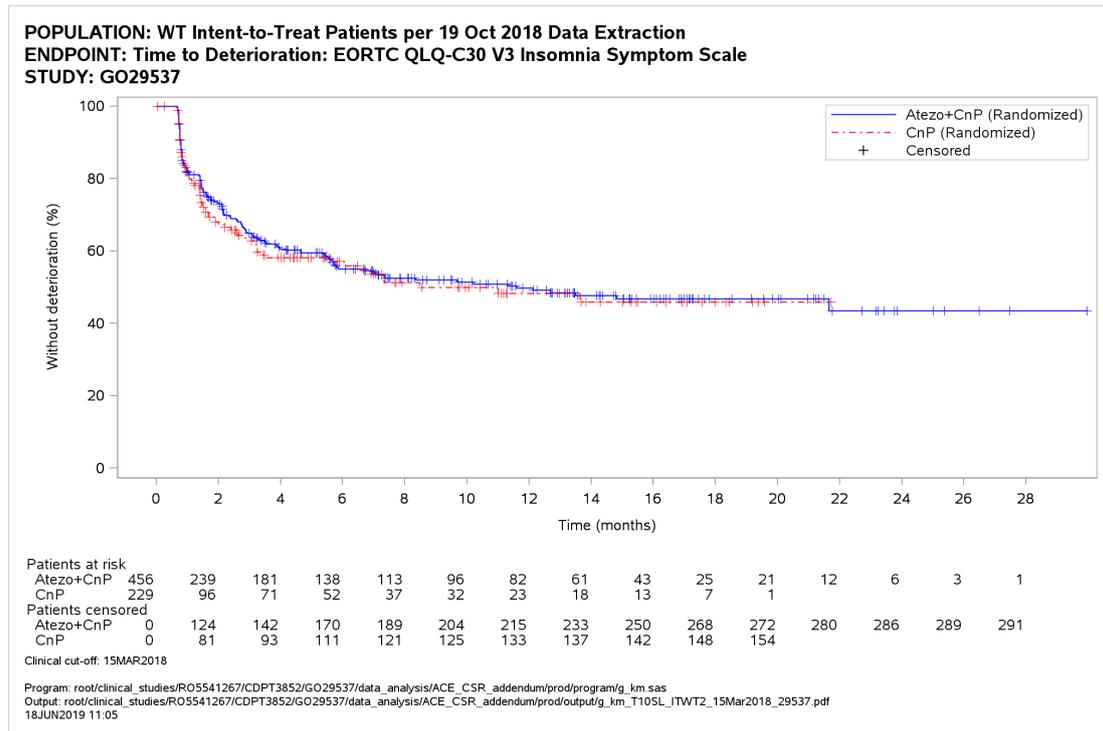
Anhang 4-G2.1: WT-Population



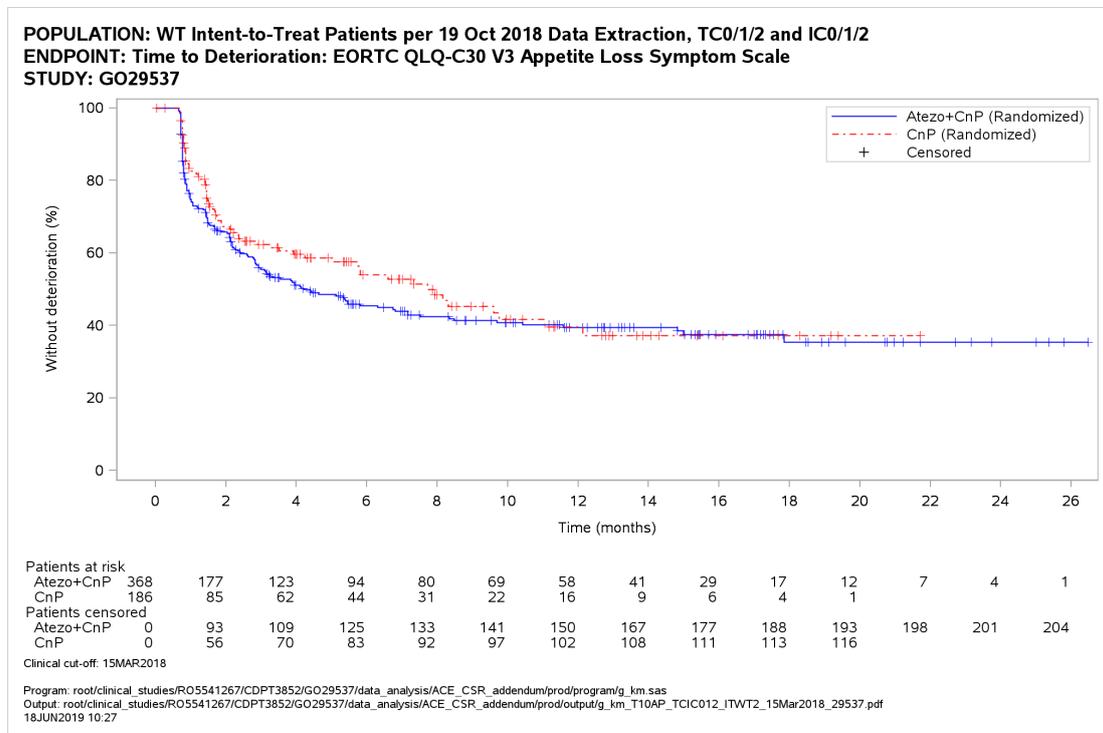


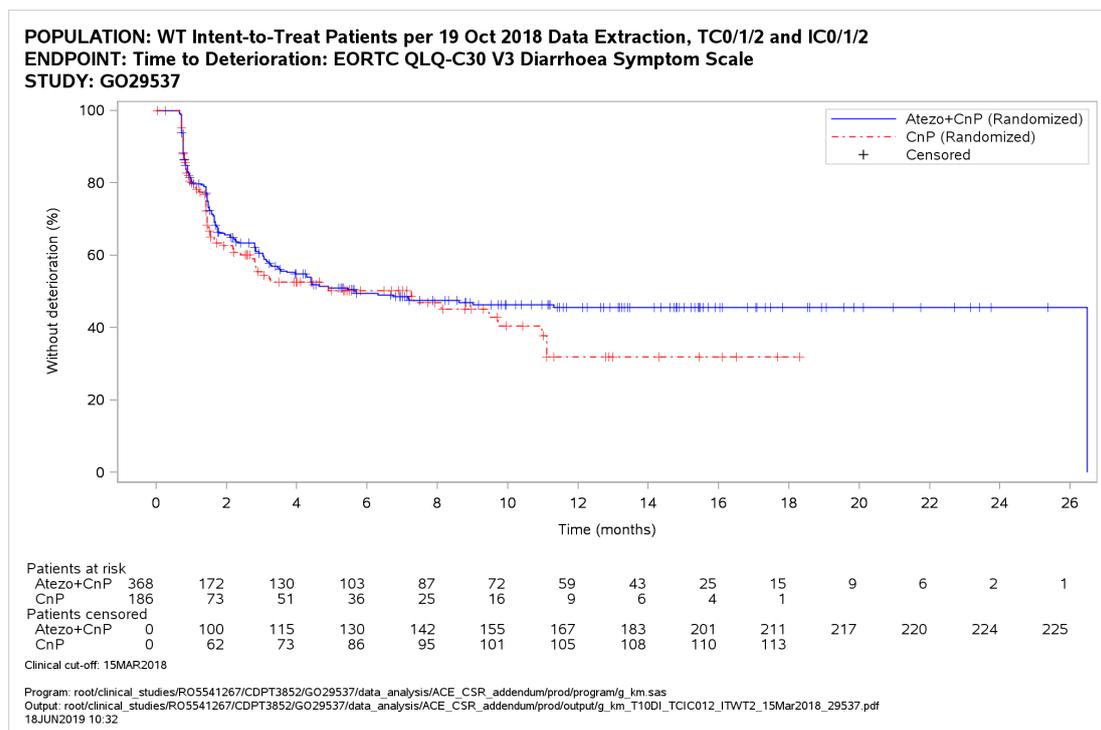
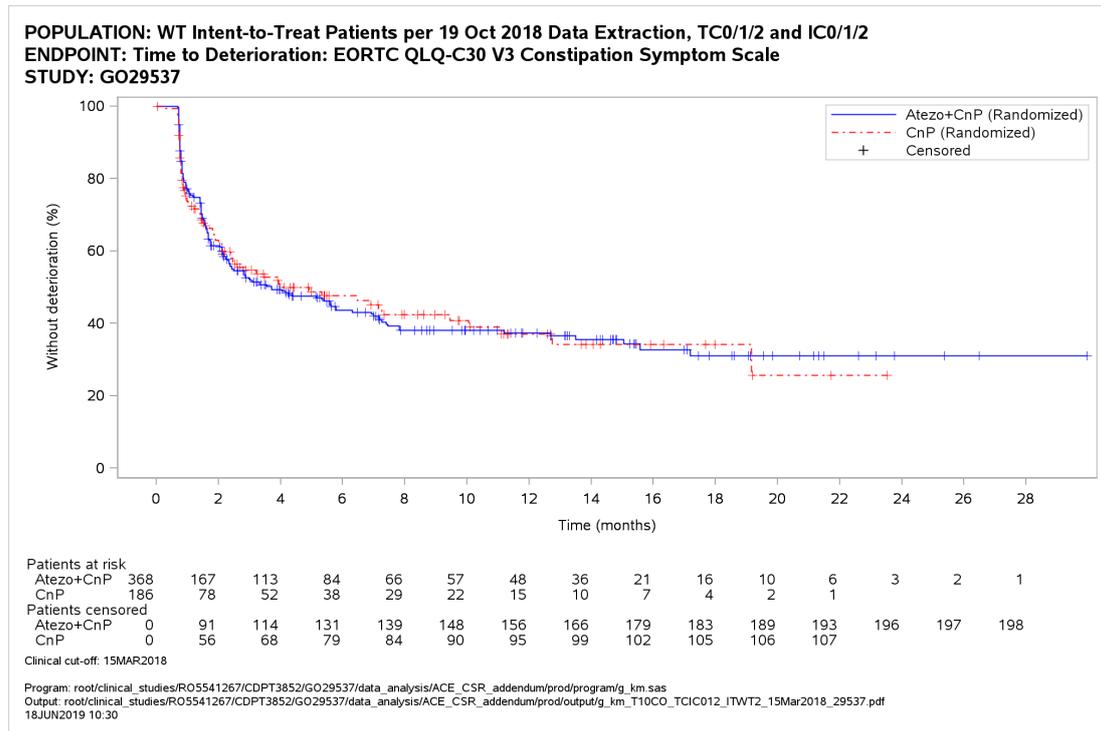


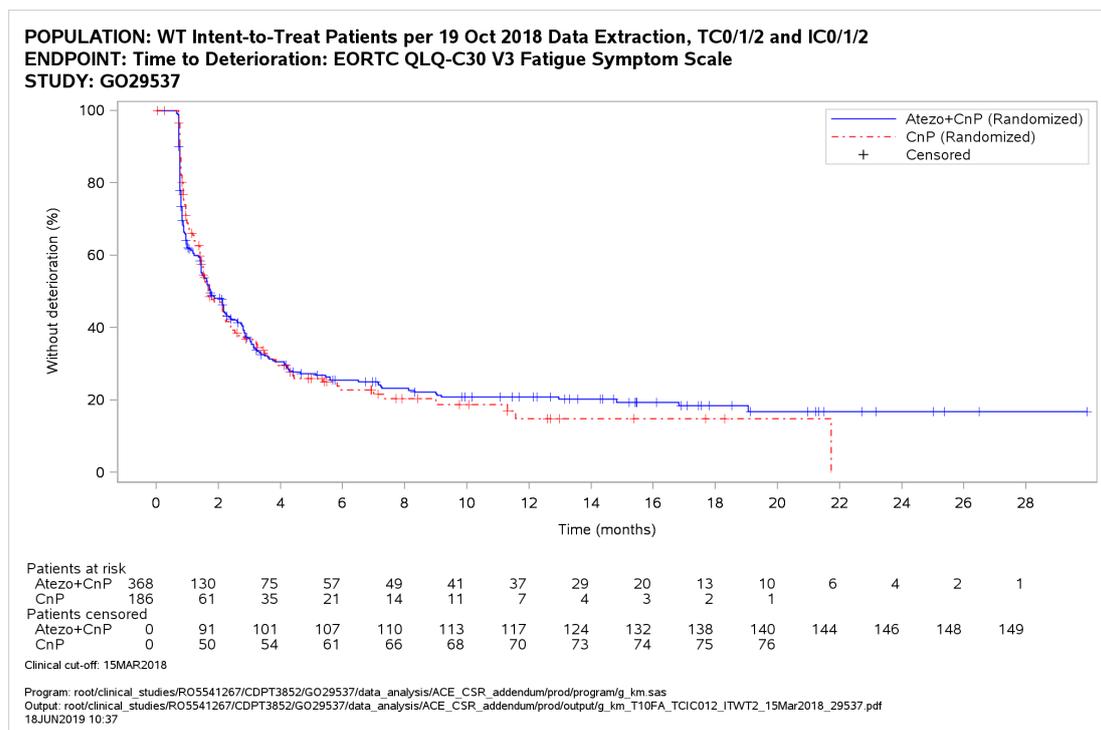
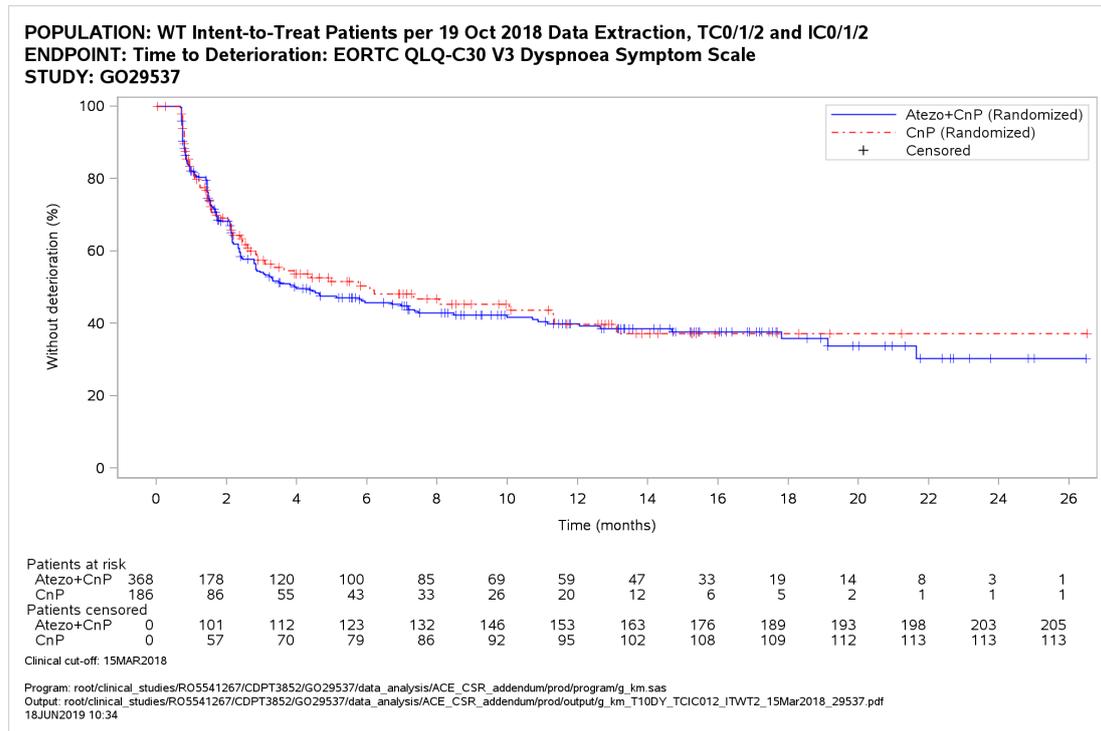


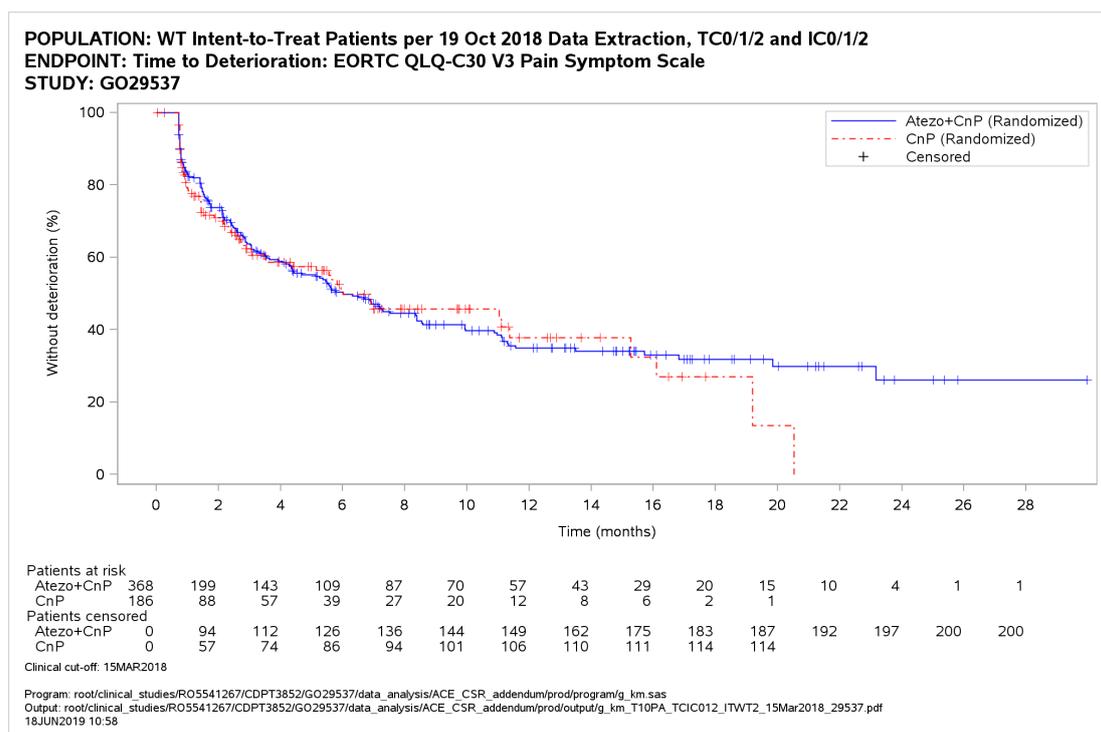
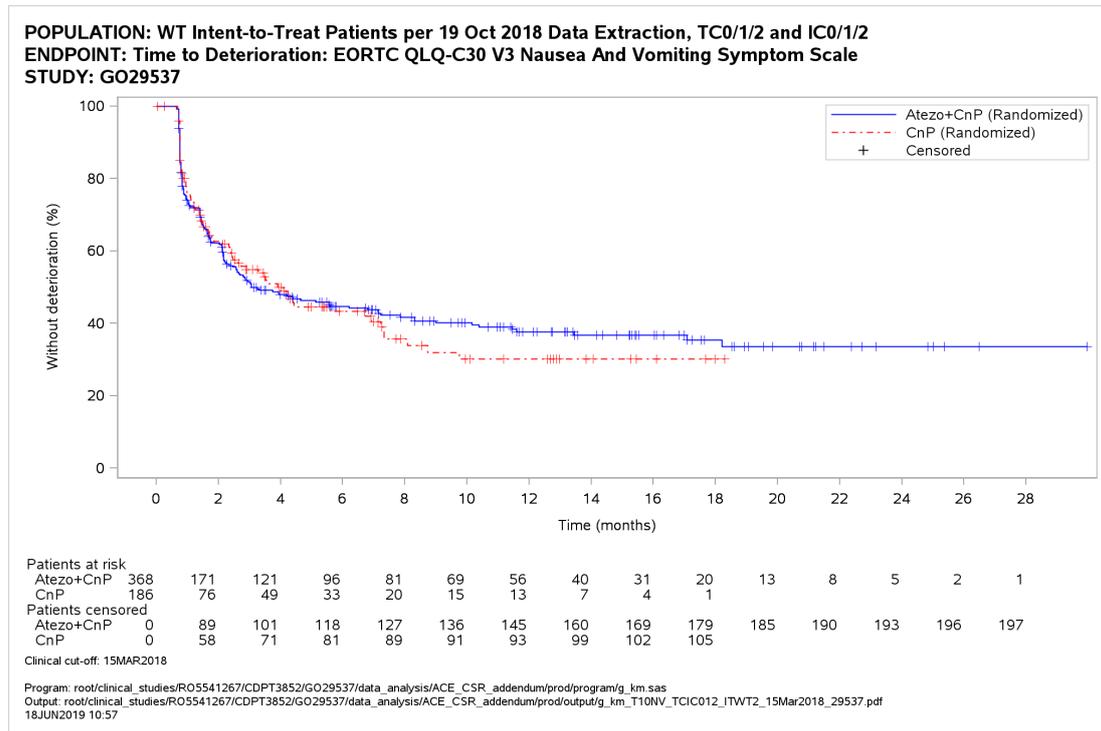


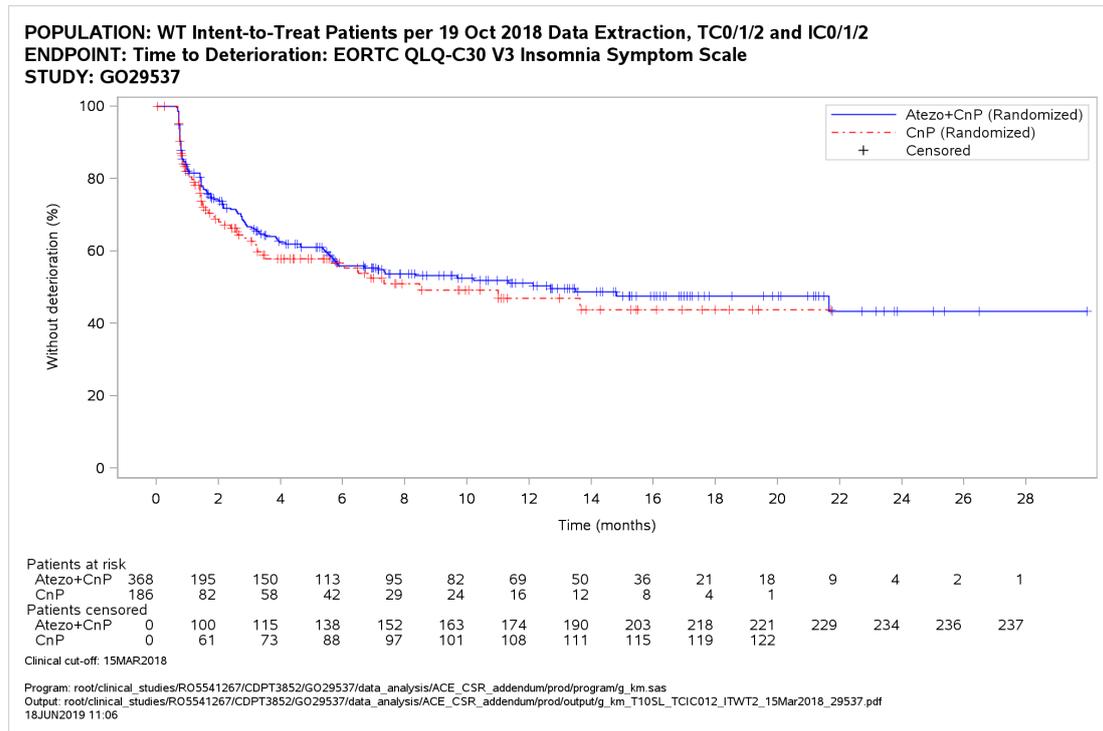
Anhang 4-G2.2: NEM-Subpopulation





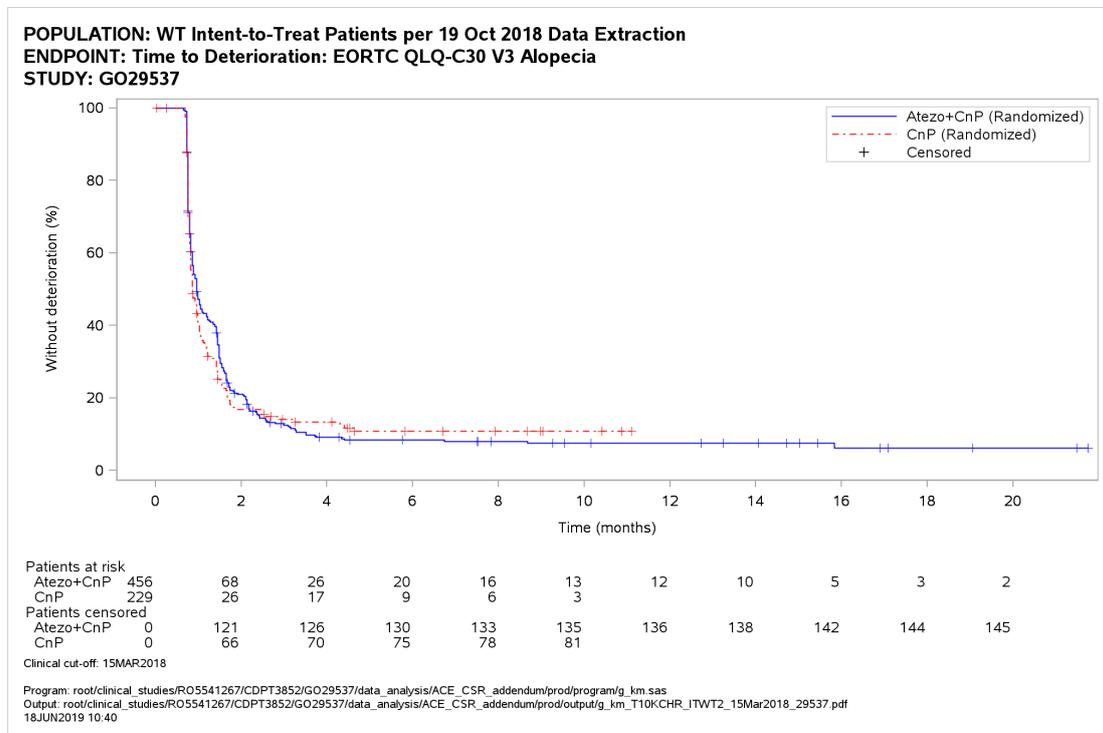


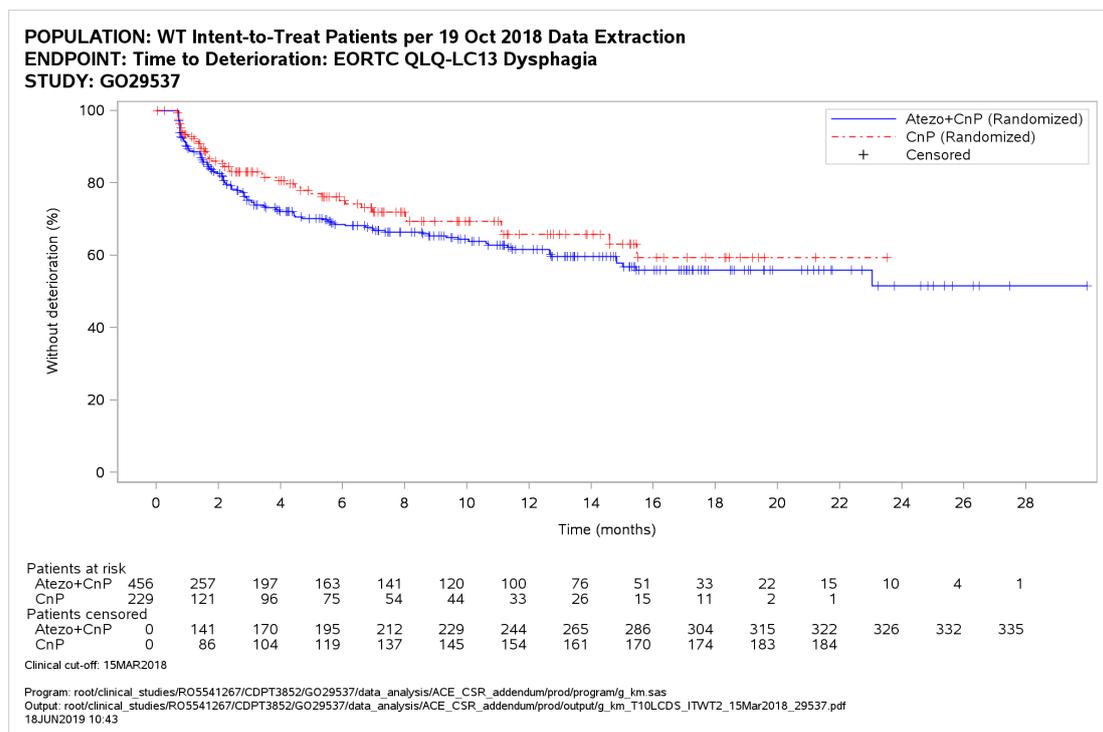
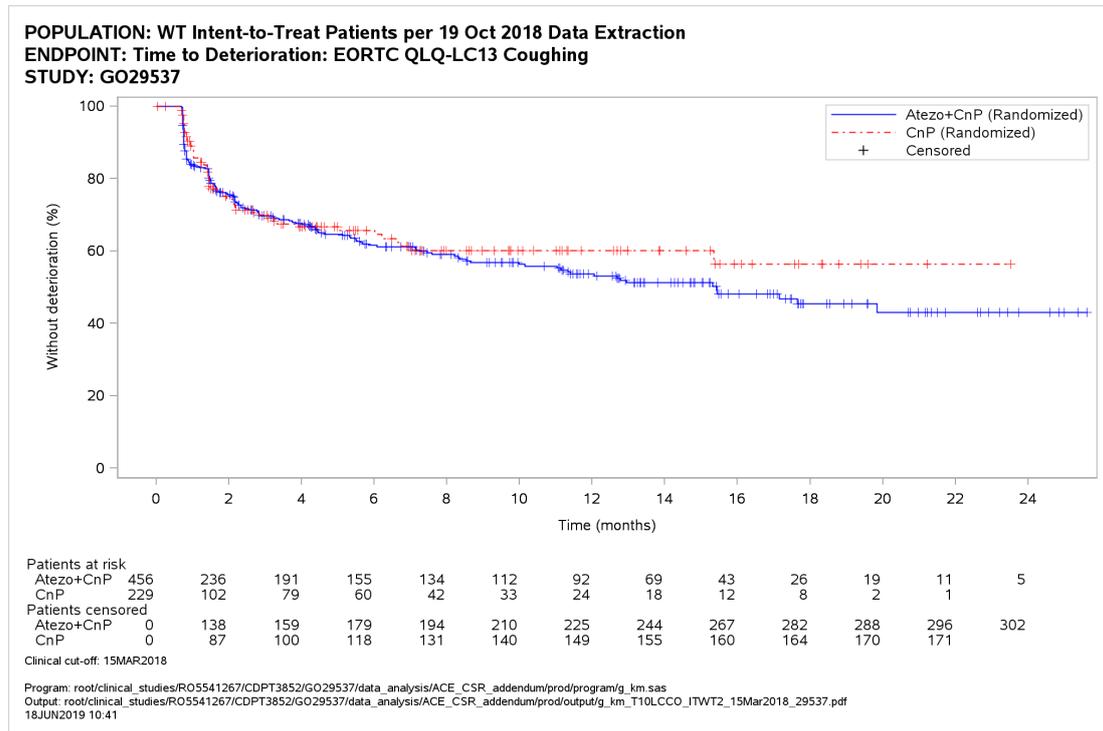


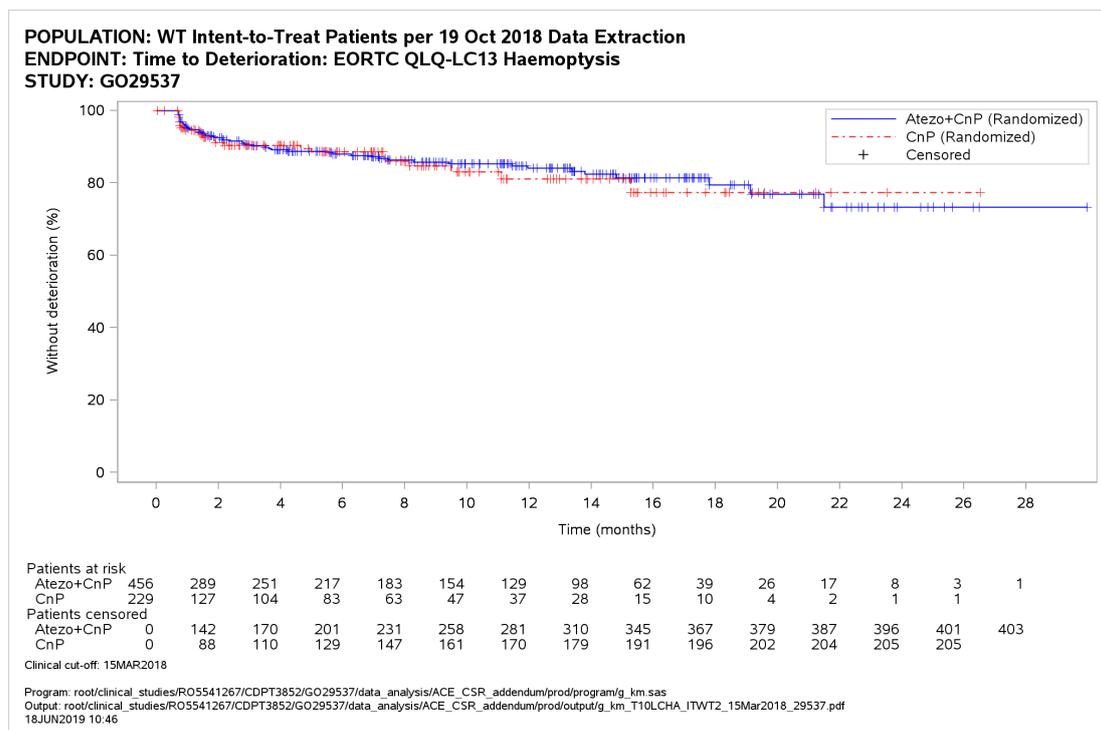
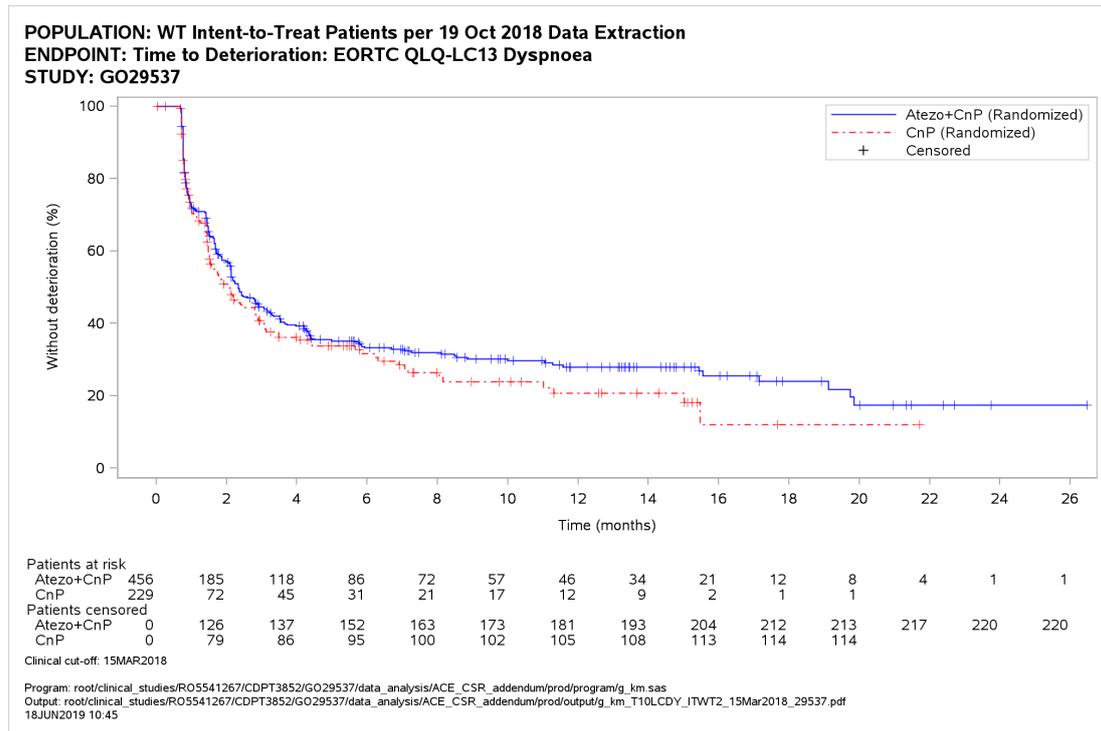


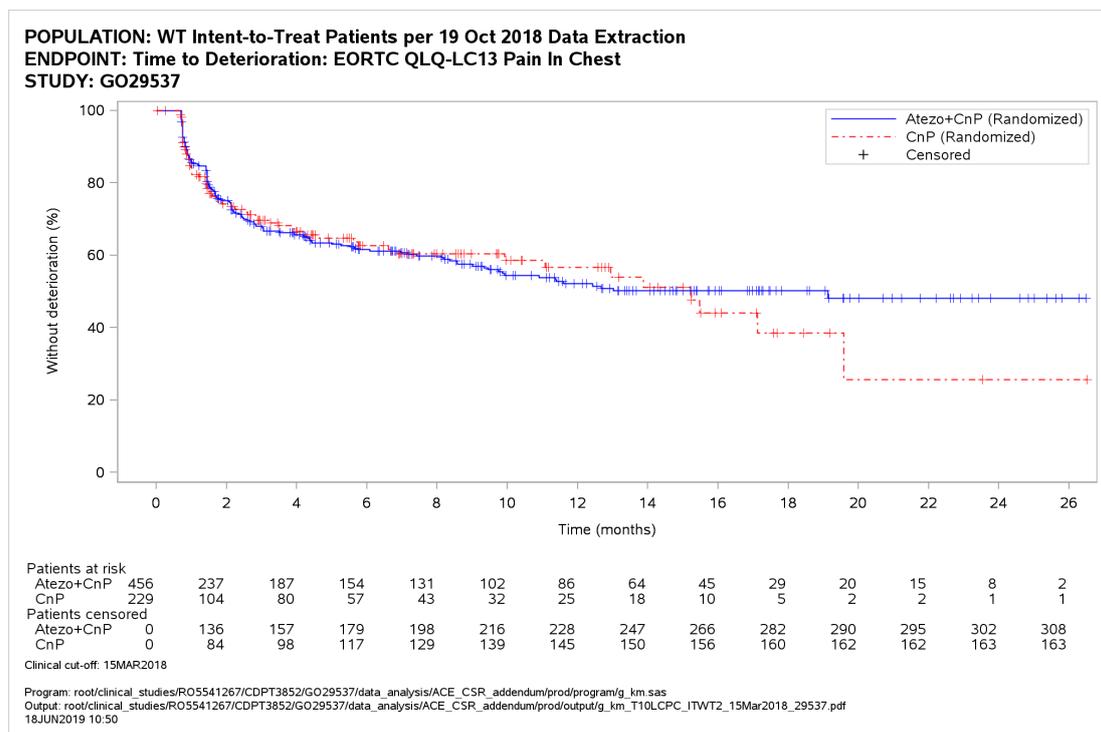
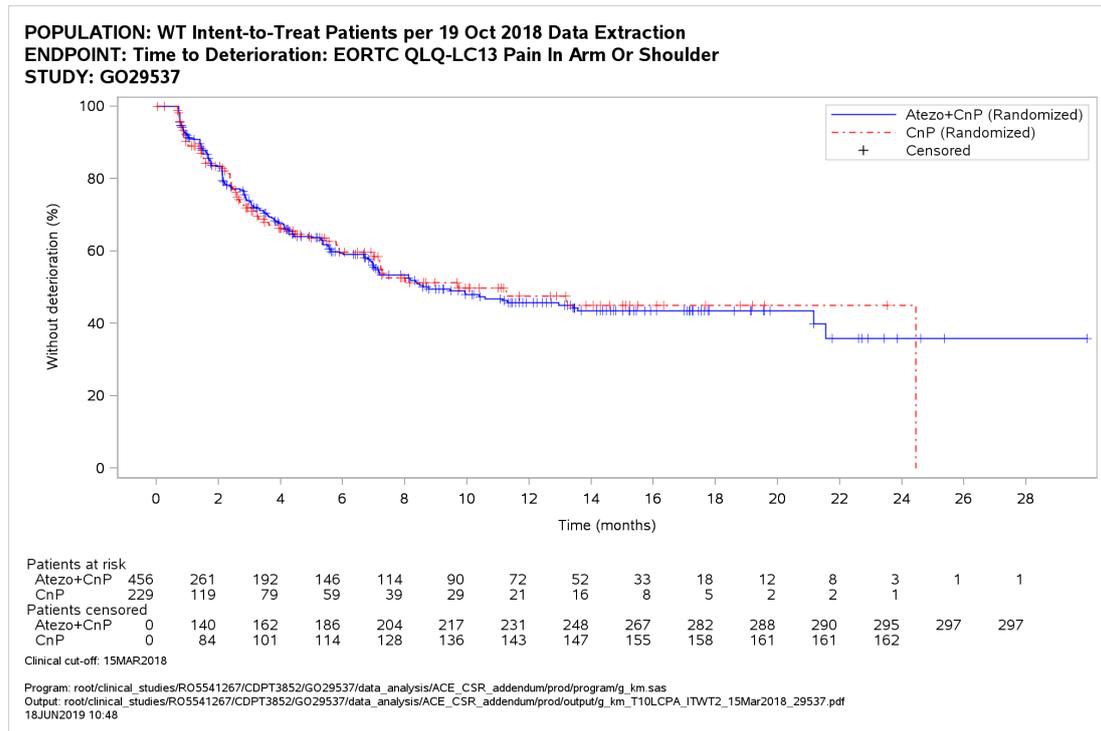
Anhang 4-G3: Kaplan-Maier-Plots für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

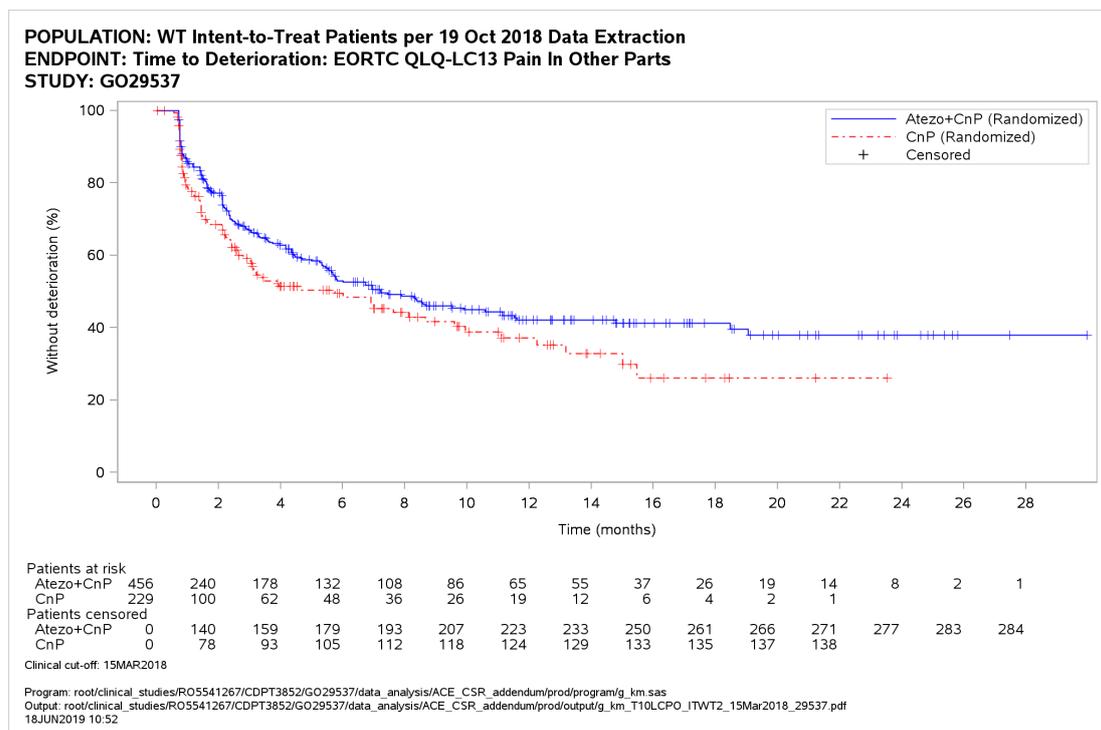
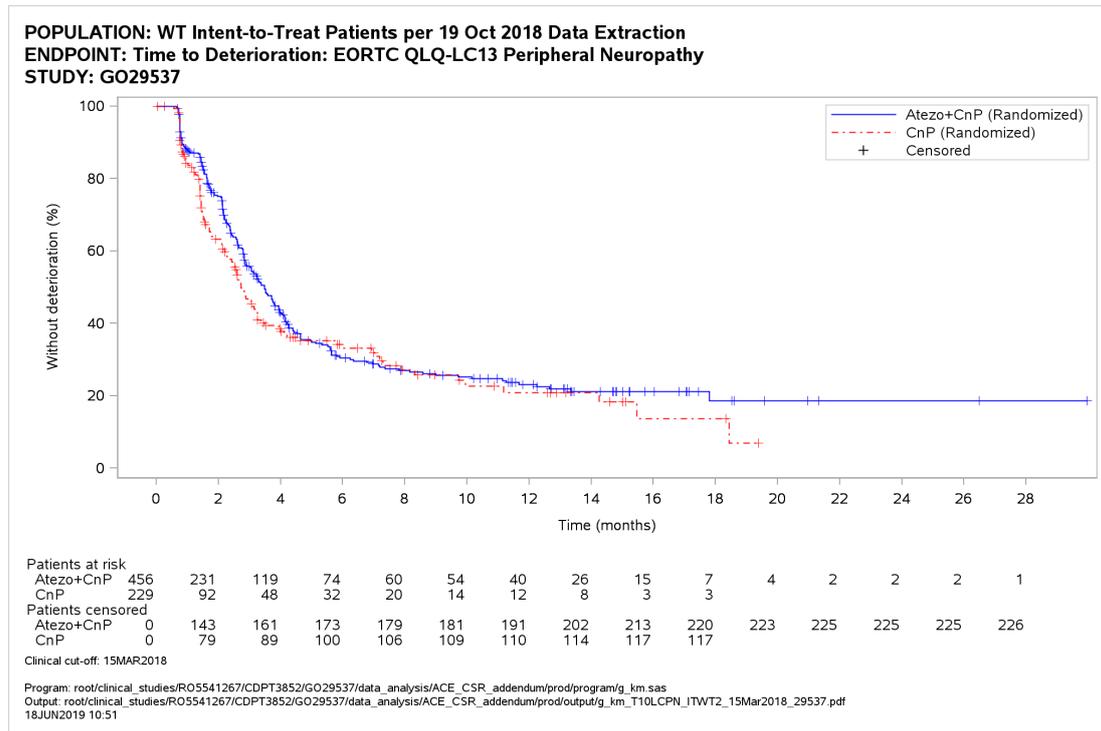
Anhang 4-G3.1: WT-Population

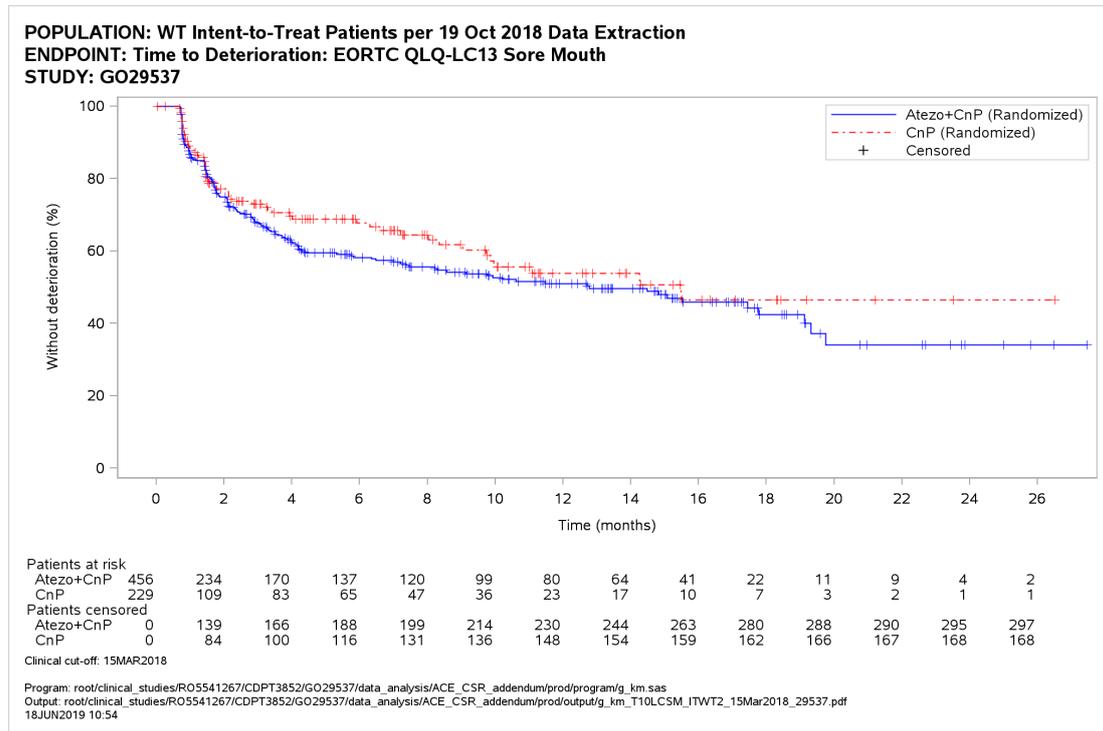




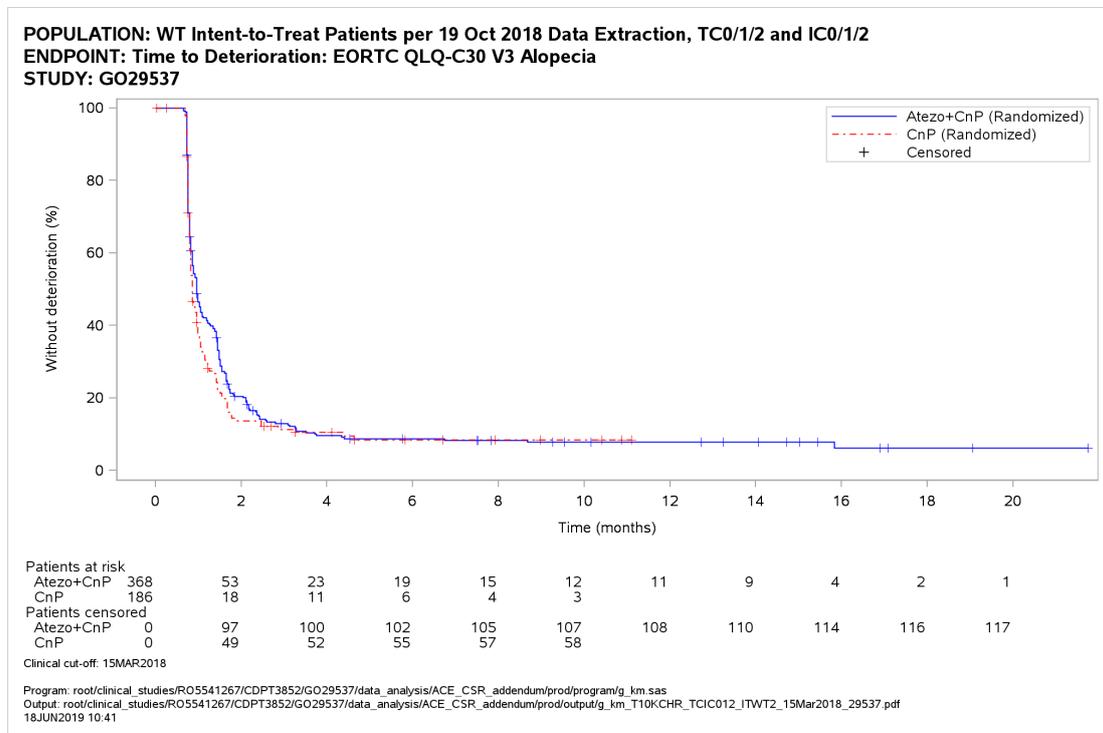


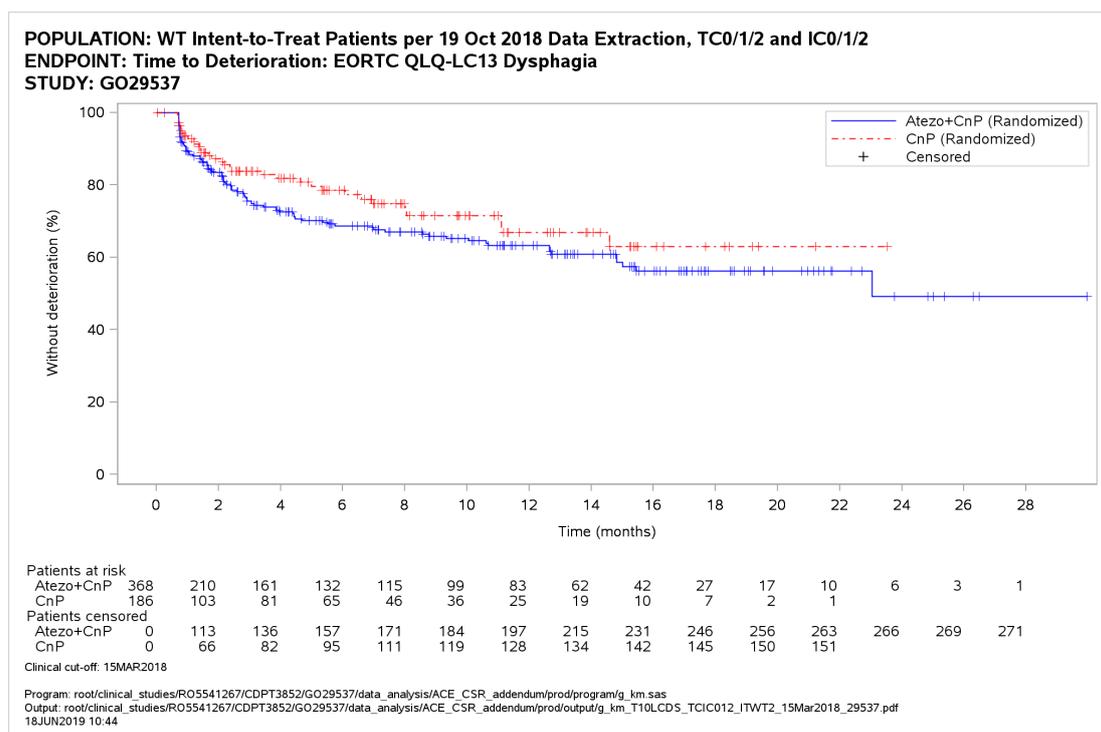
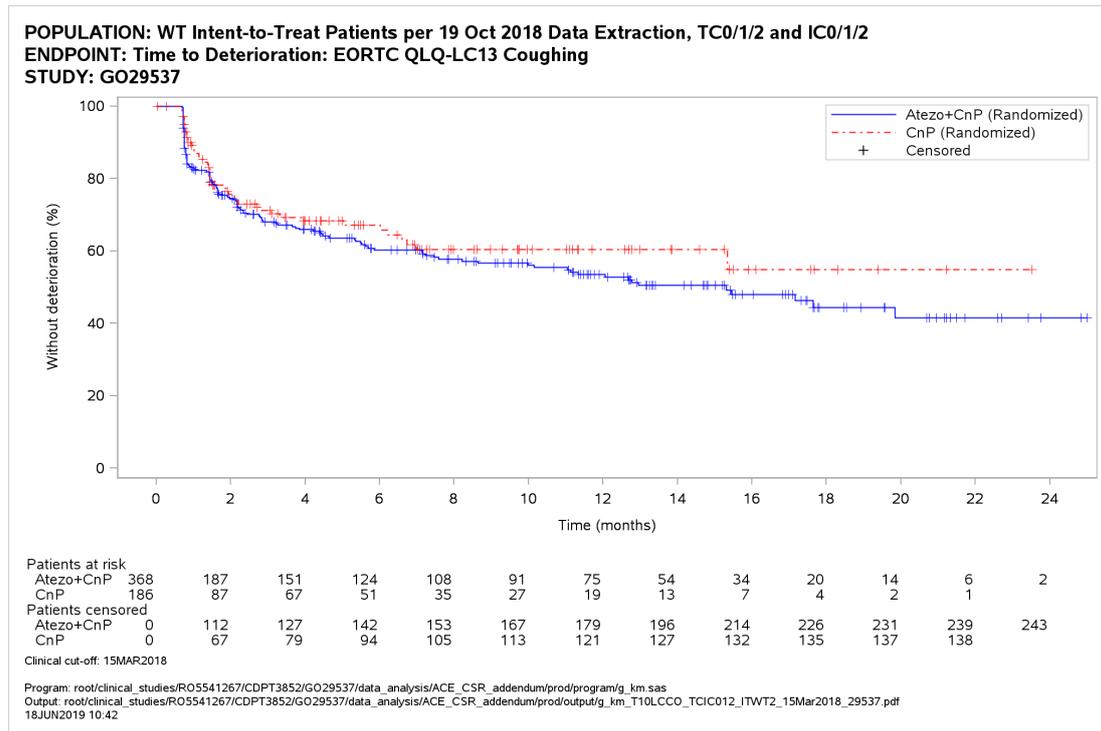


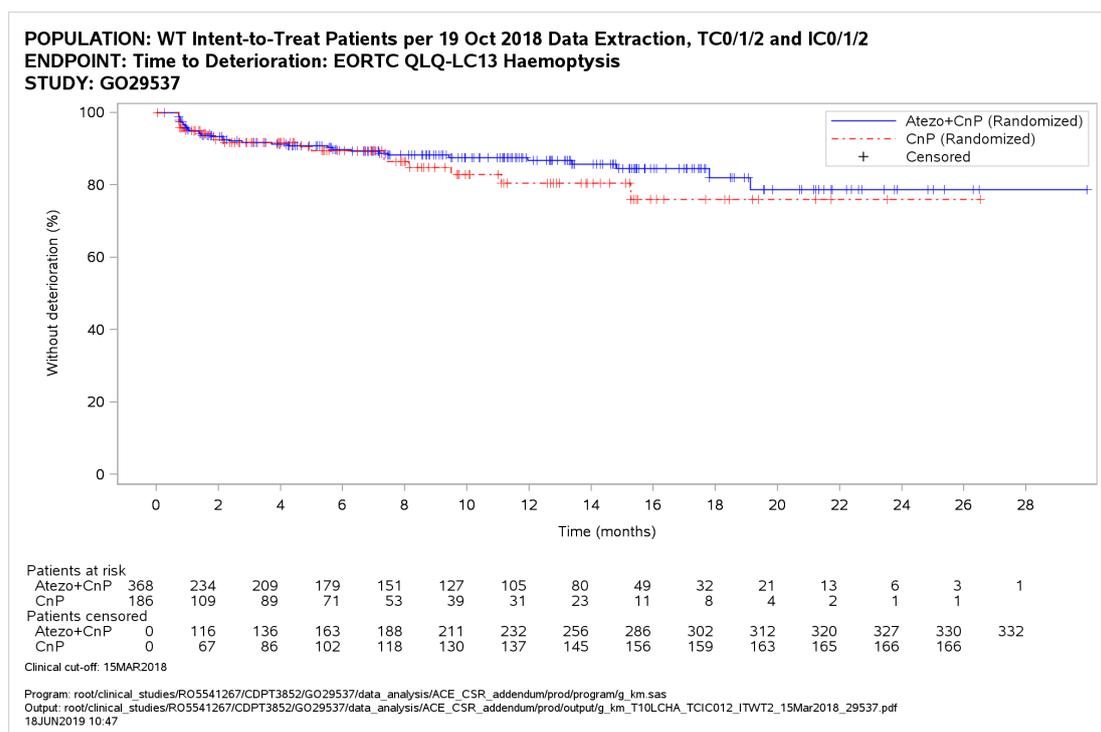
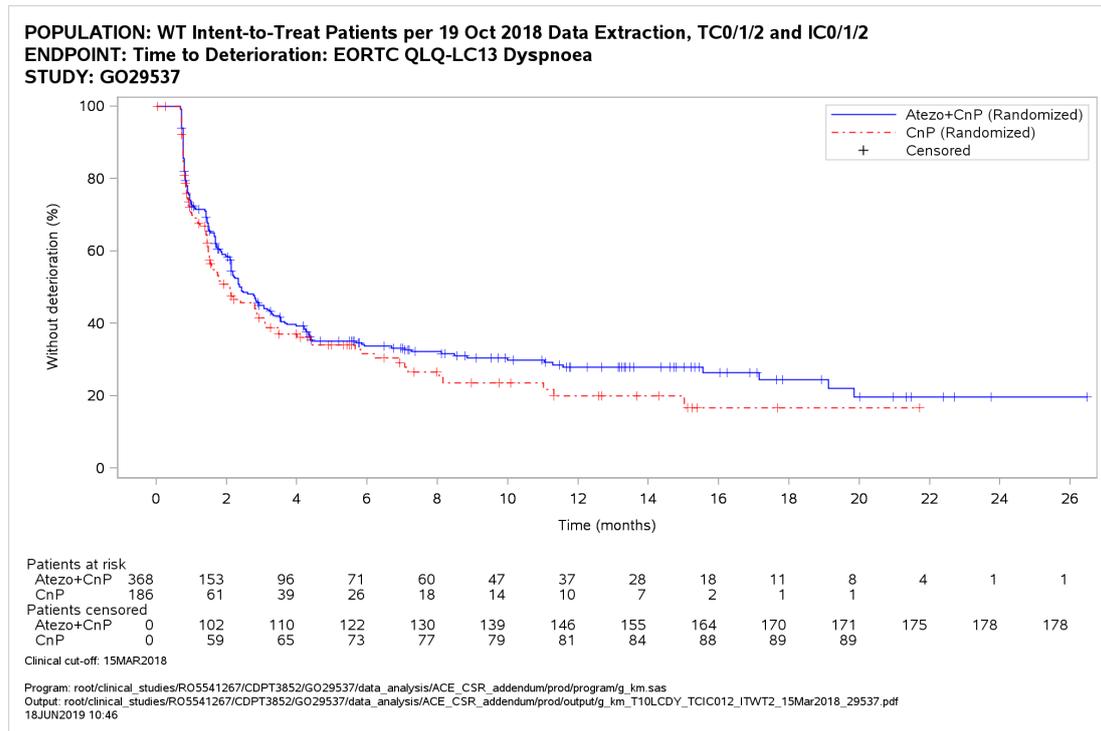


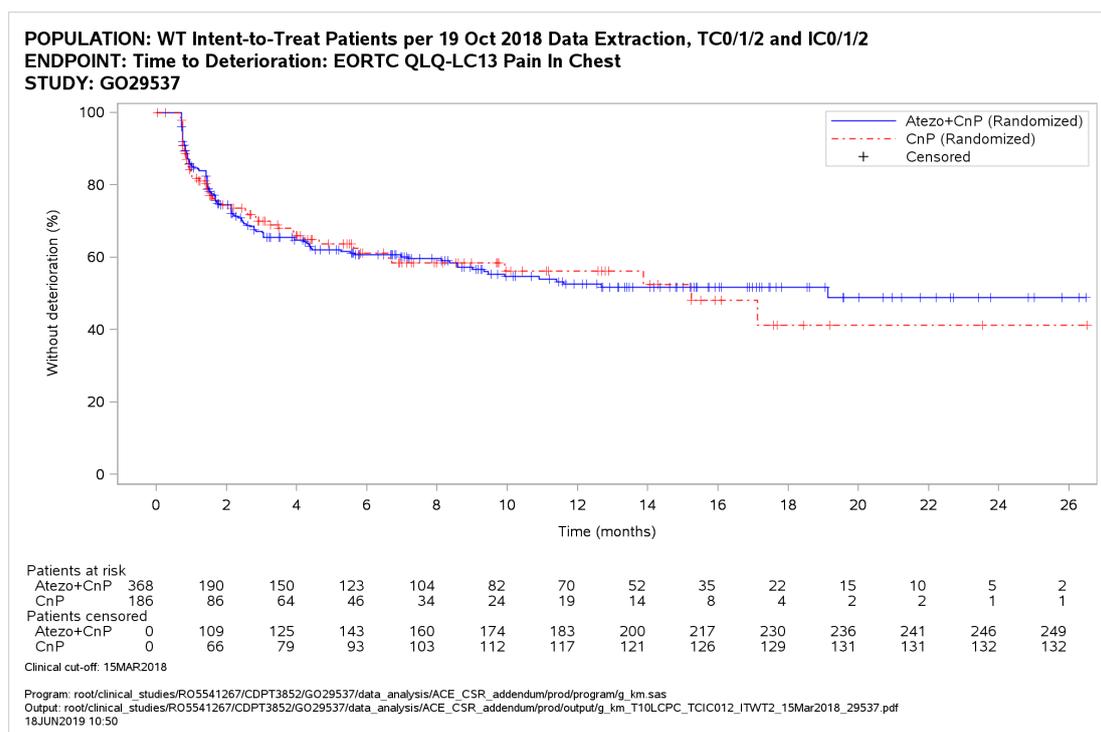
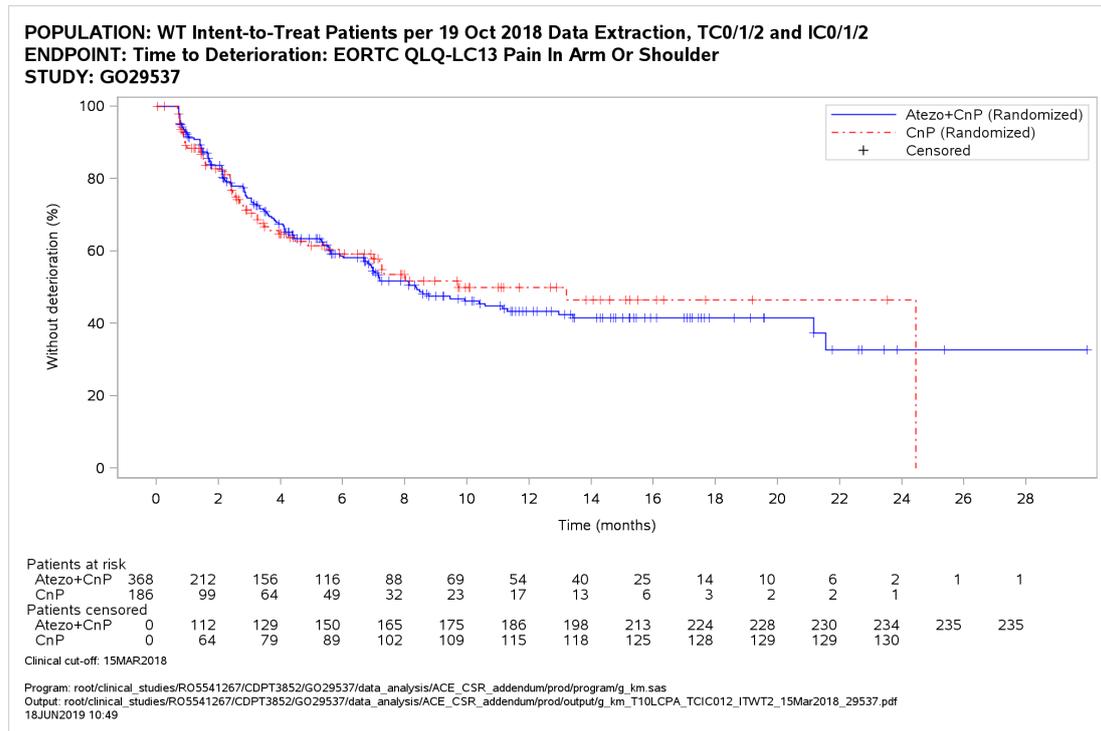


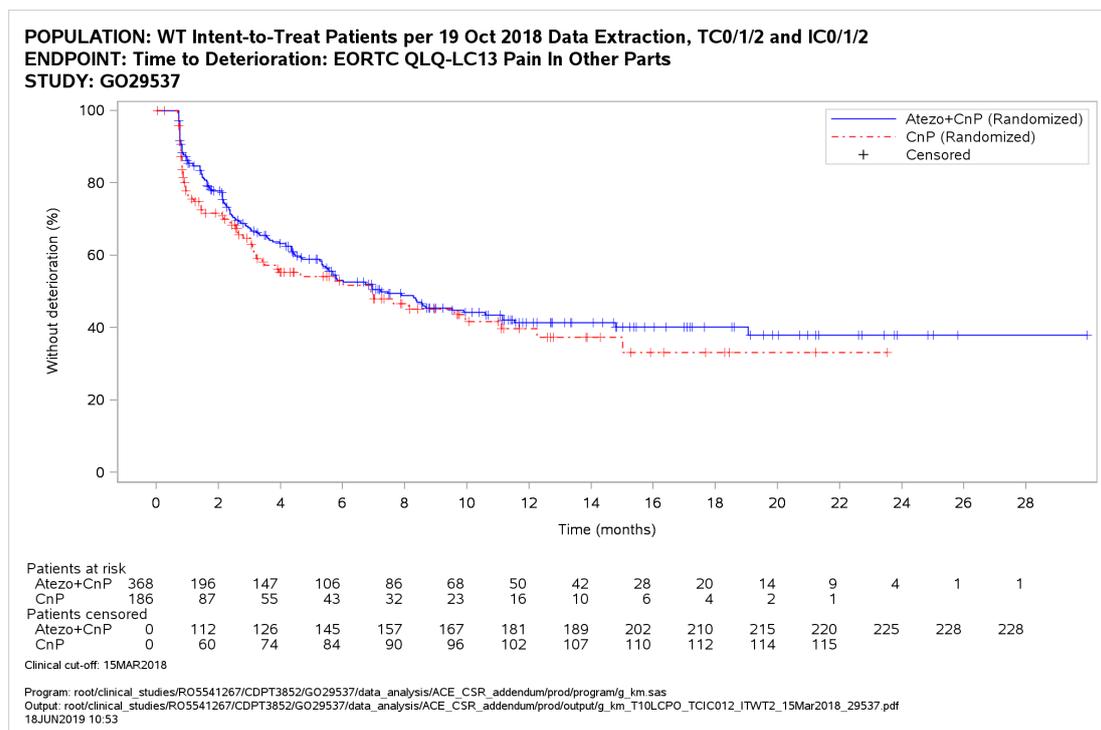
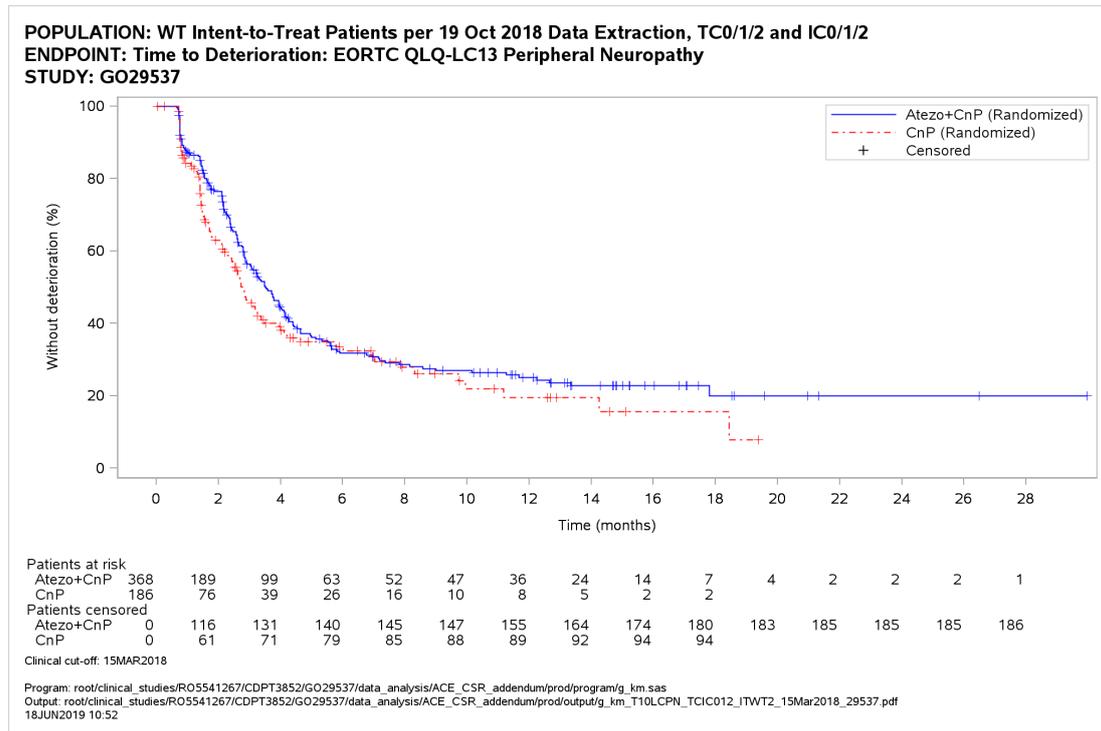
Anhang 4-G3.2: NEM-Subpopulation

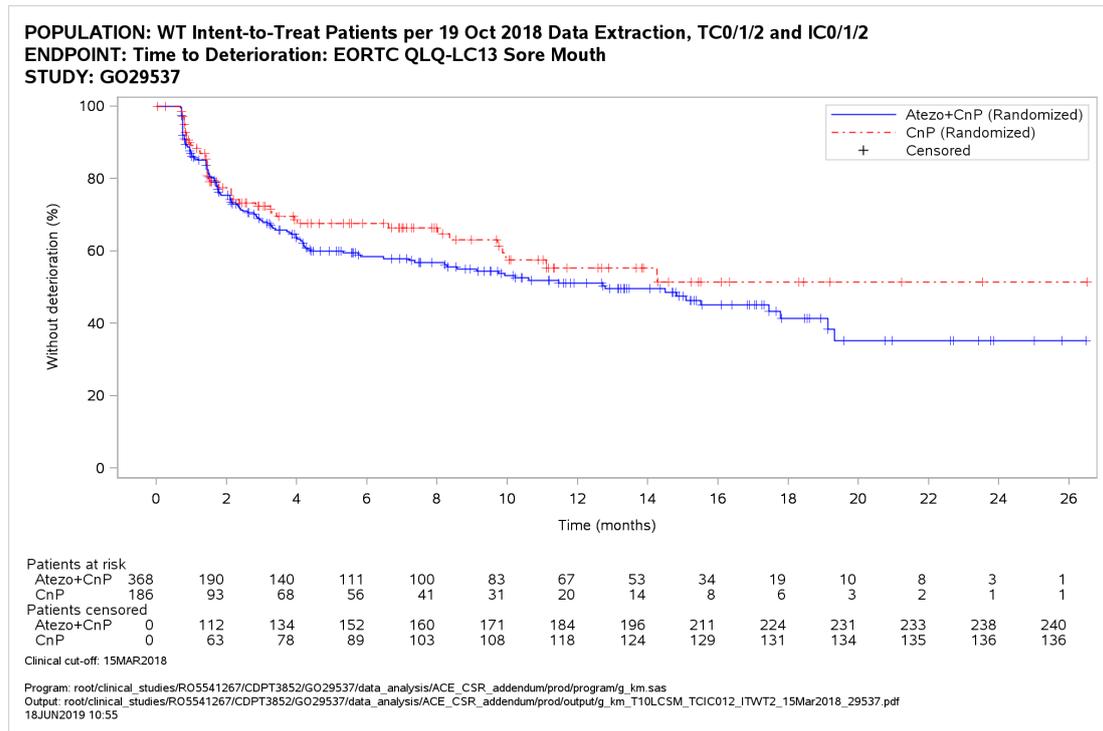






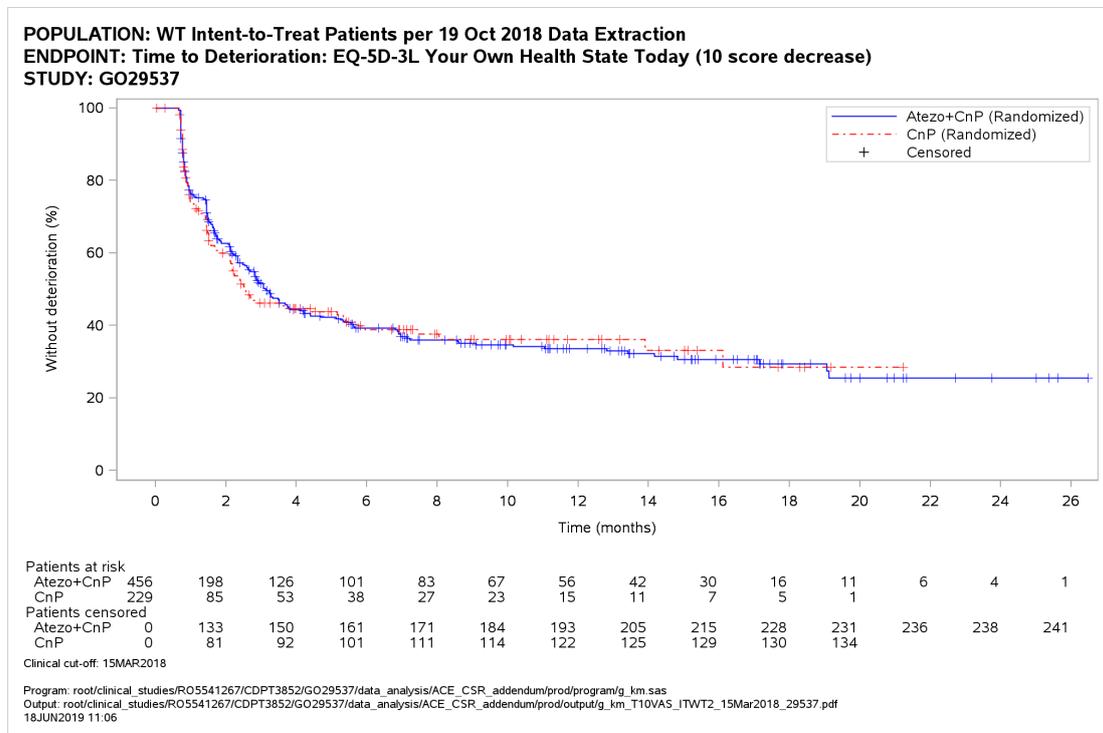




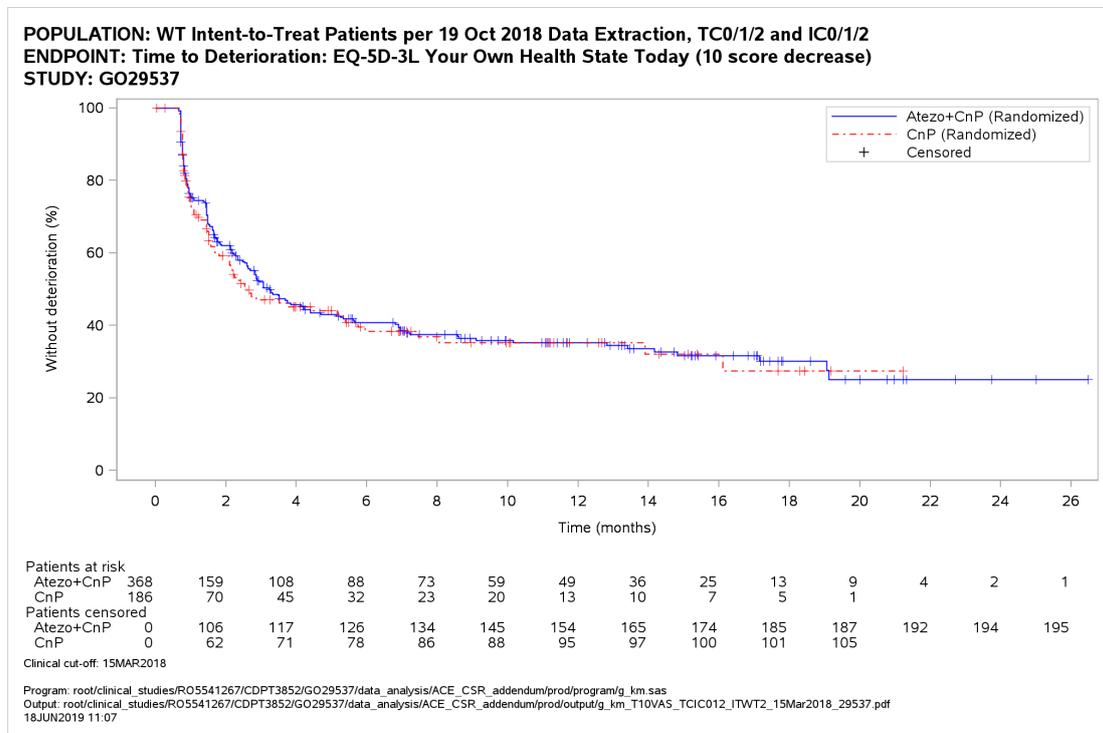


Anhang 4-G4: Kaplan-Maier-Plots für subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Anhang 4-G4.1: WT-Population

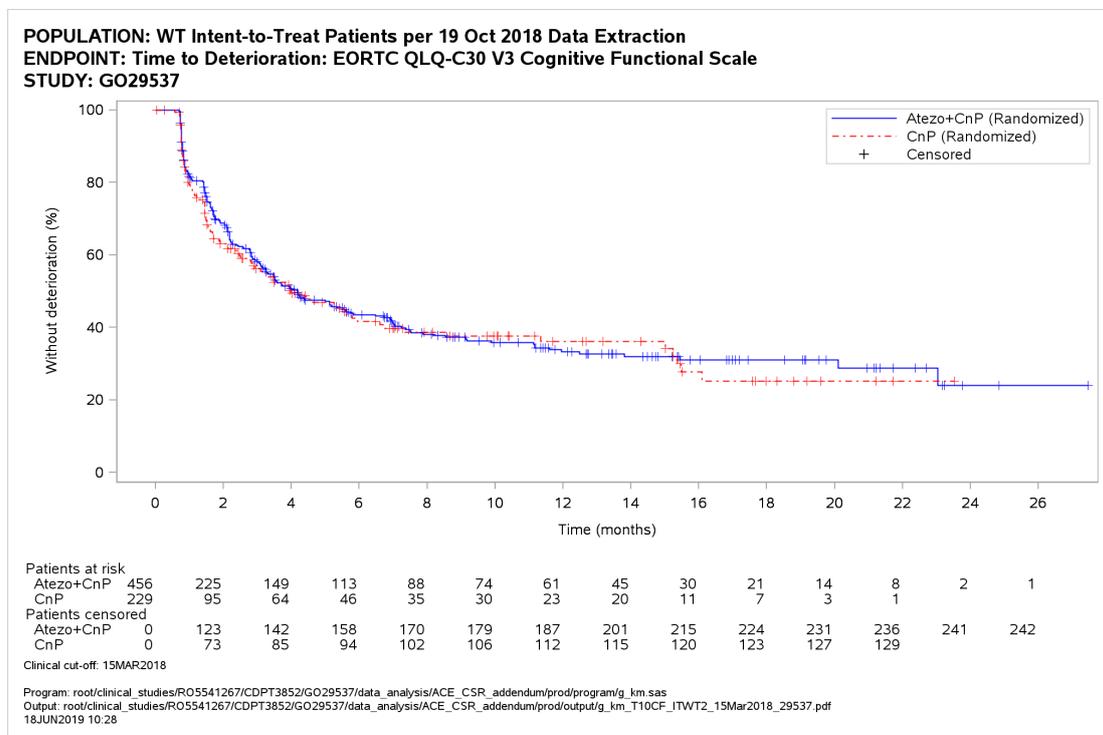


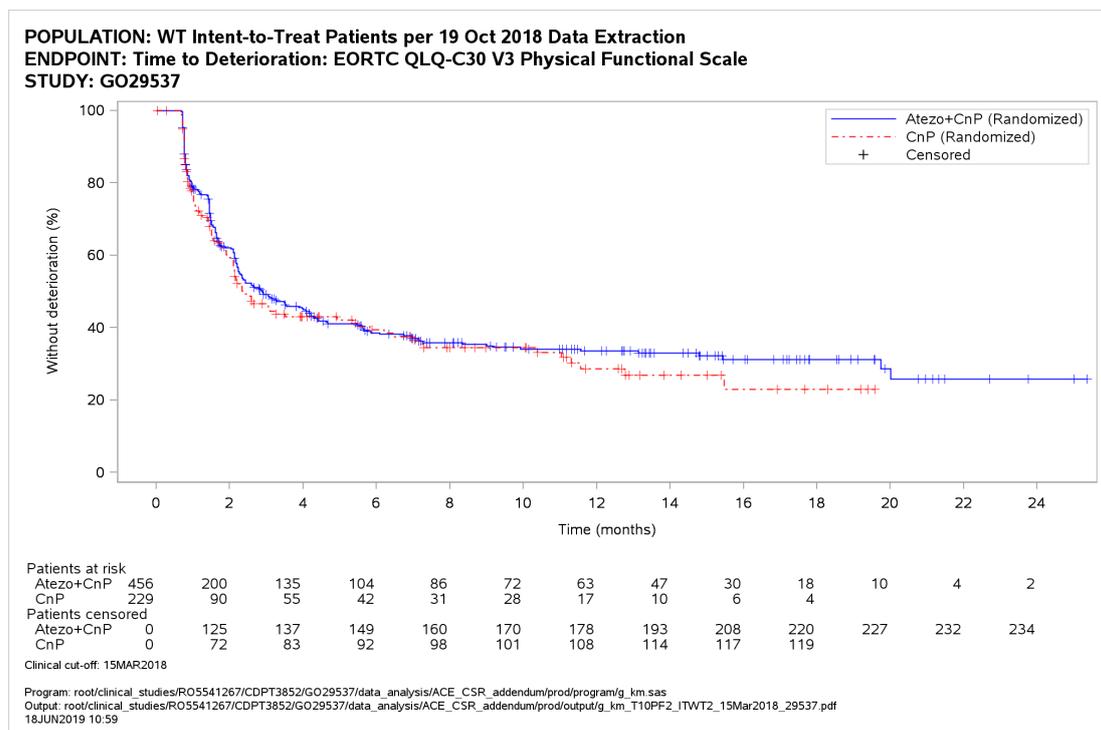
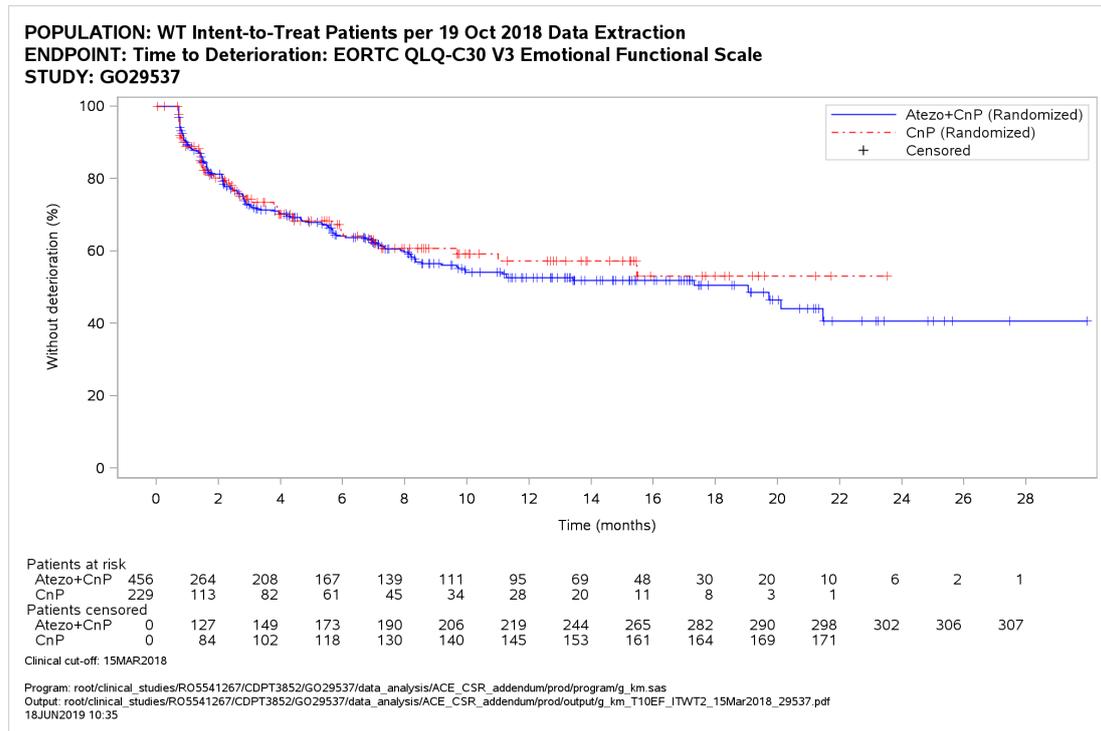
Anhang 4-G4.2: NEM-Subpopulation

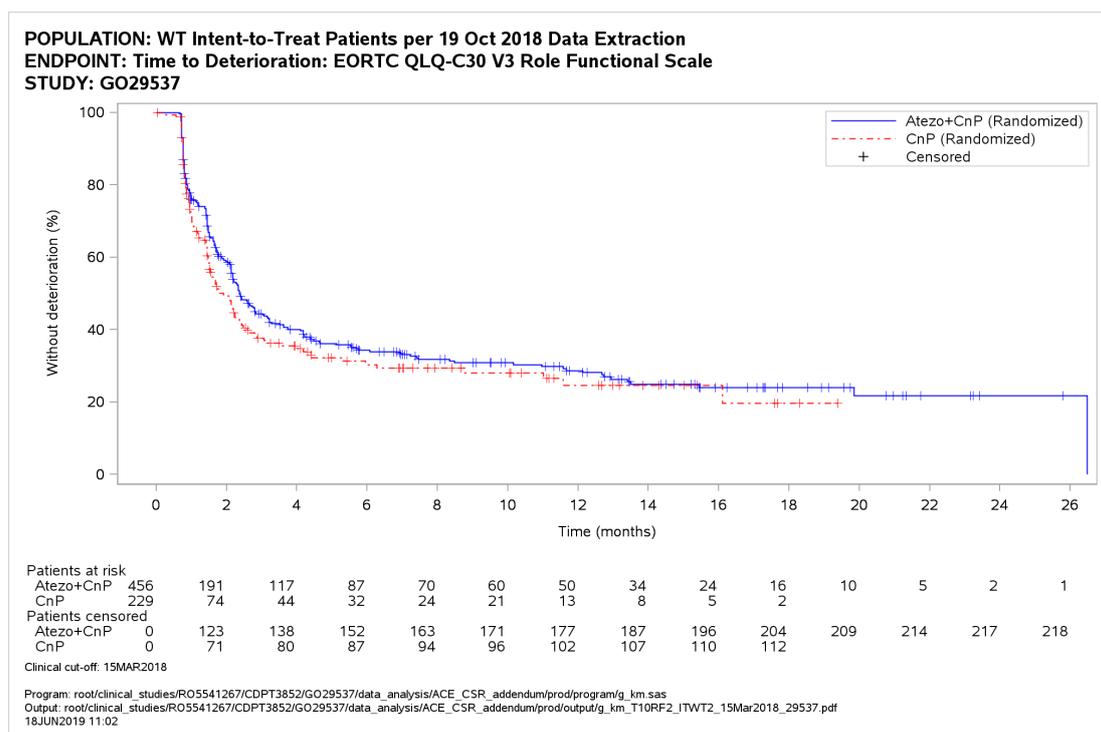
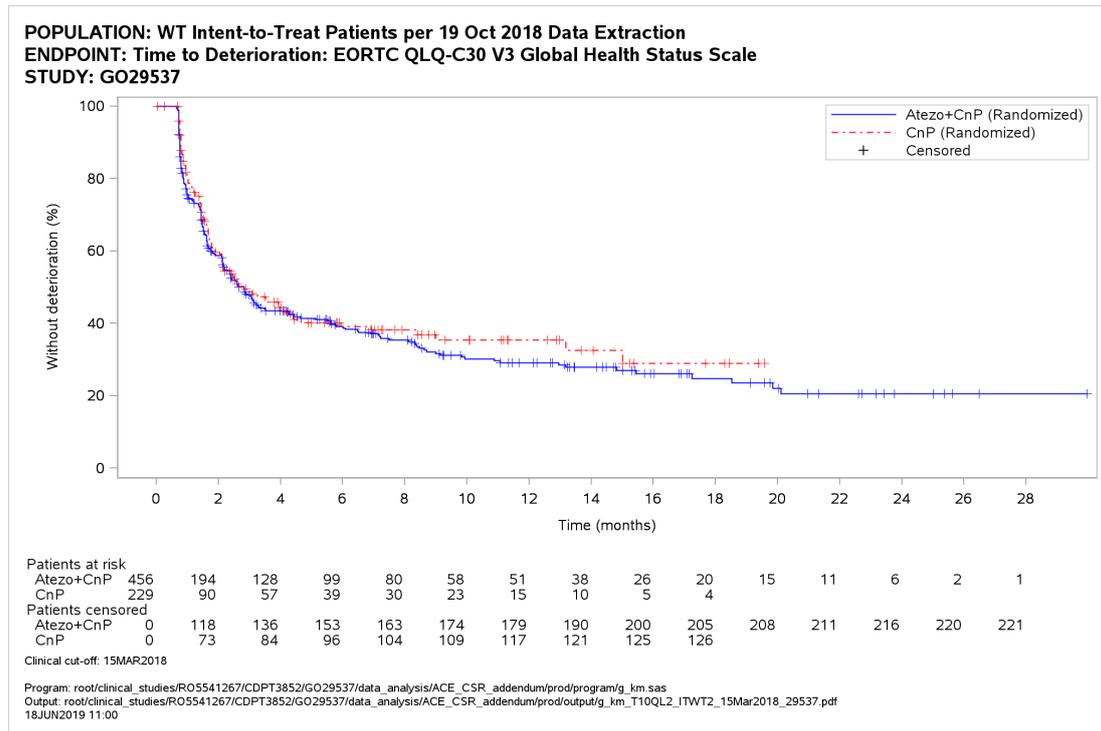


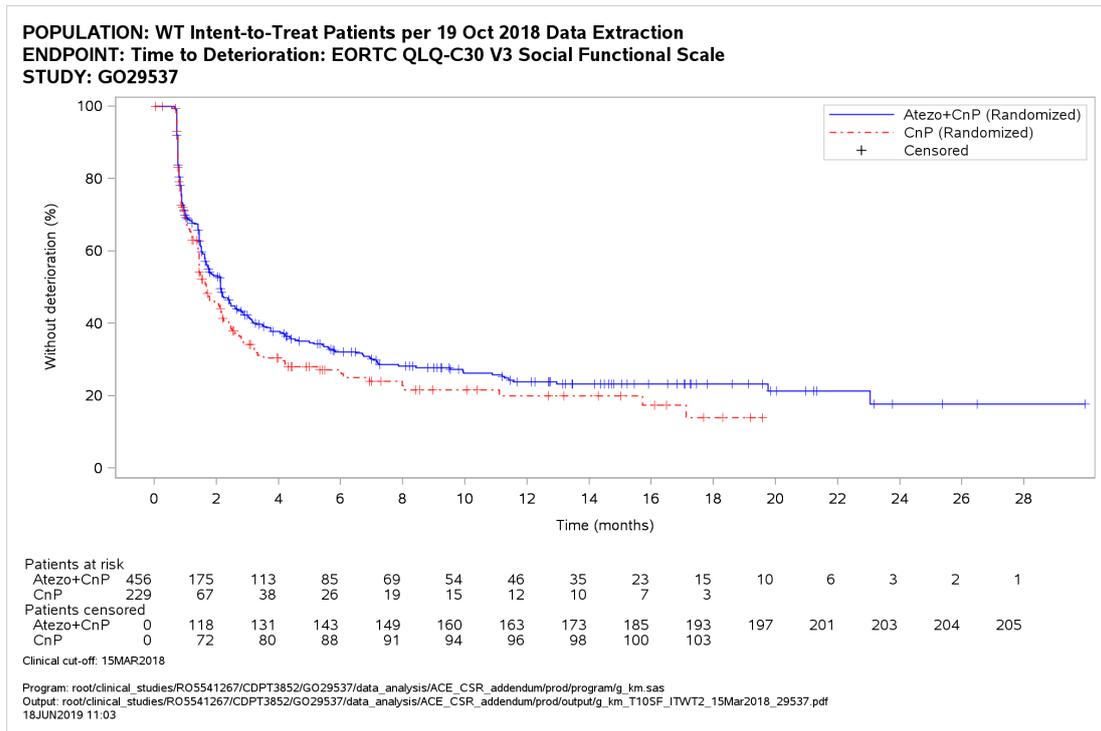
Anhang 4-G5: Kaplan-Maier-Plots für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Anhang 4-G5.1: WT-Population

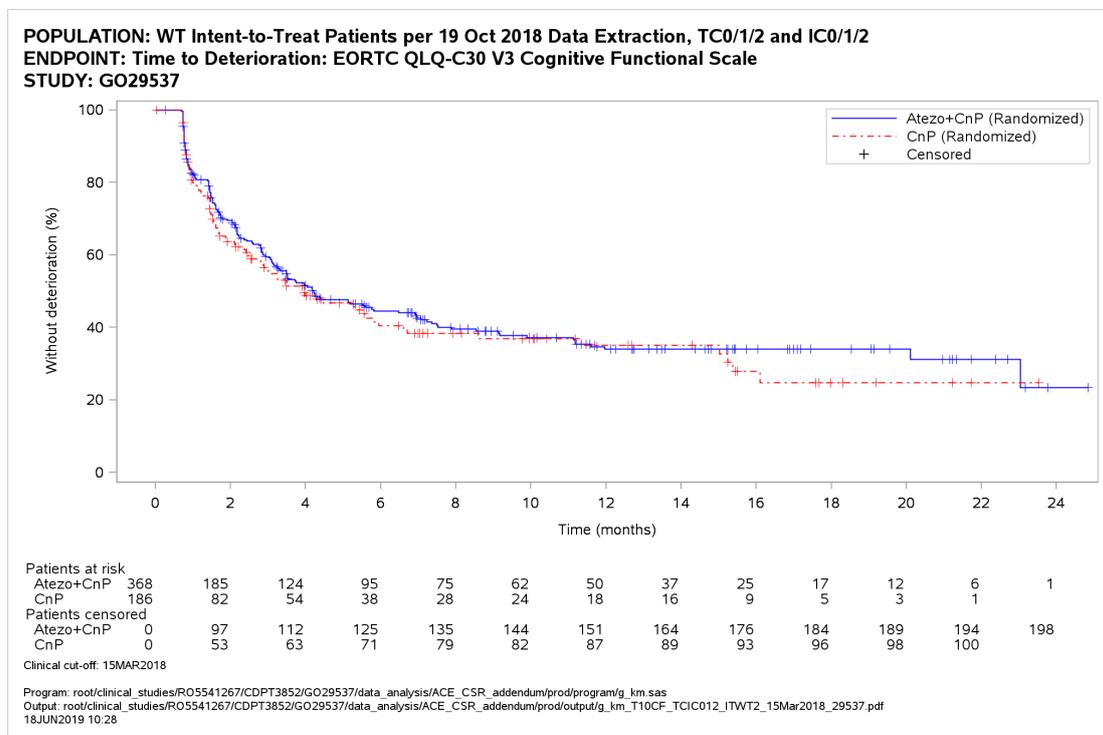


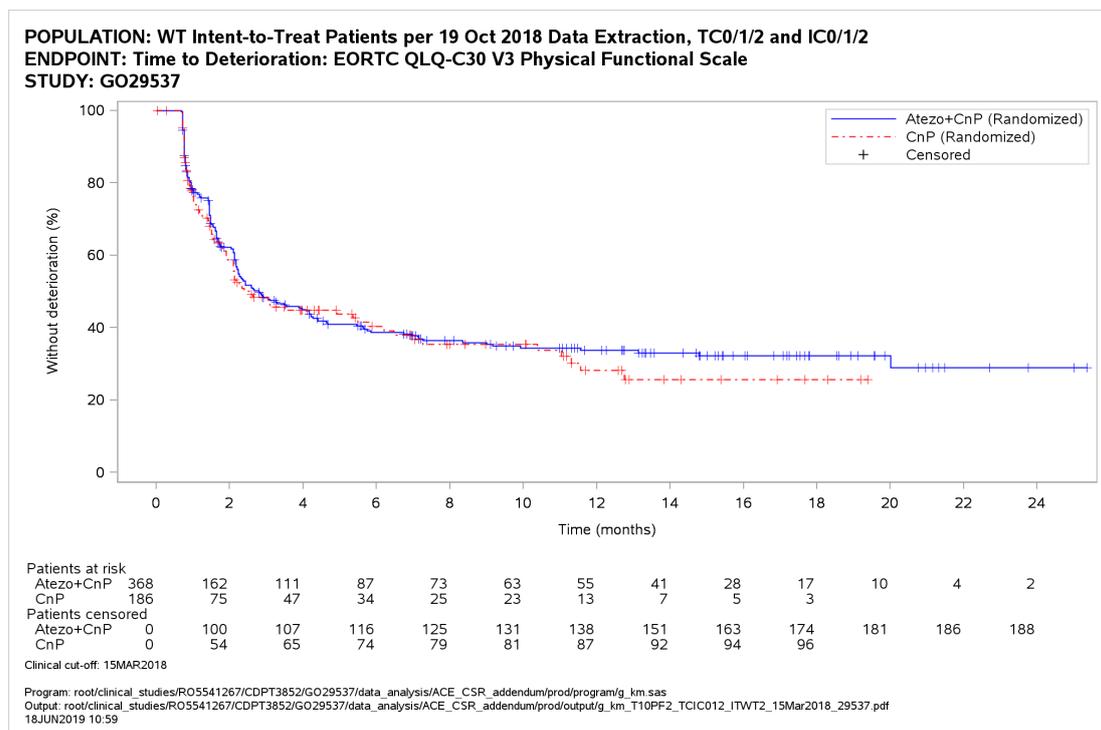
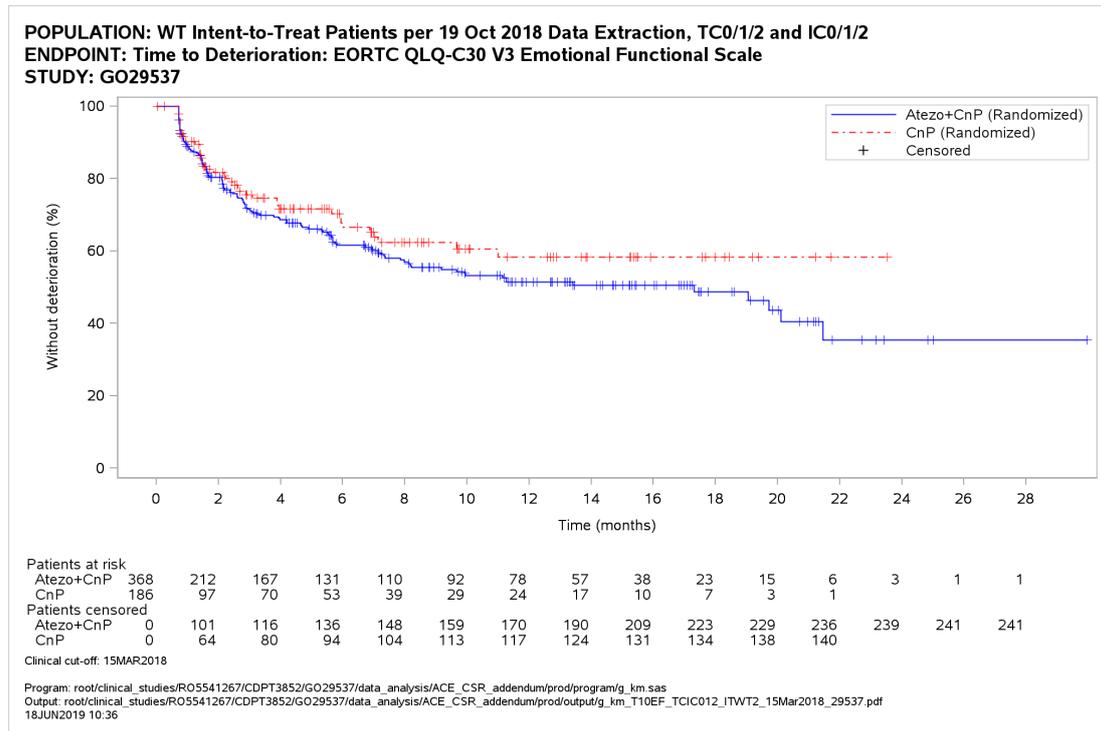


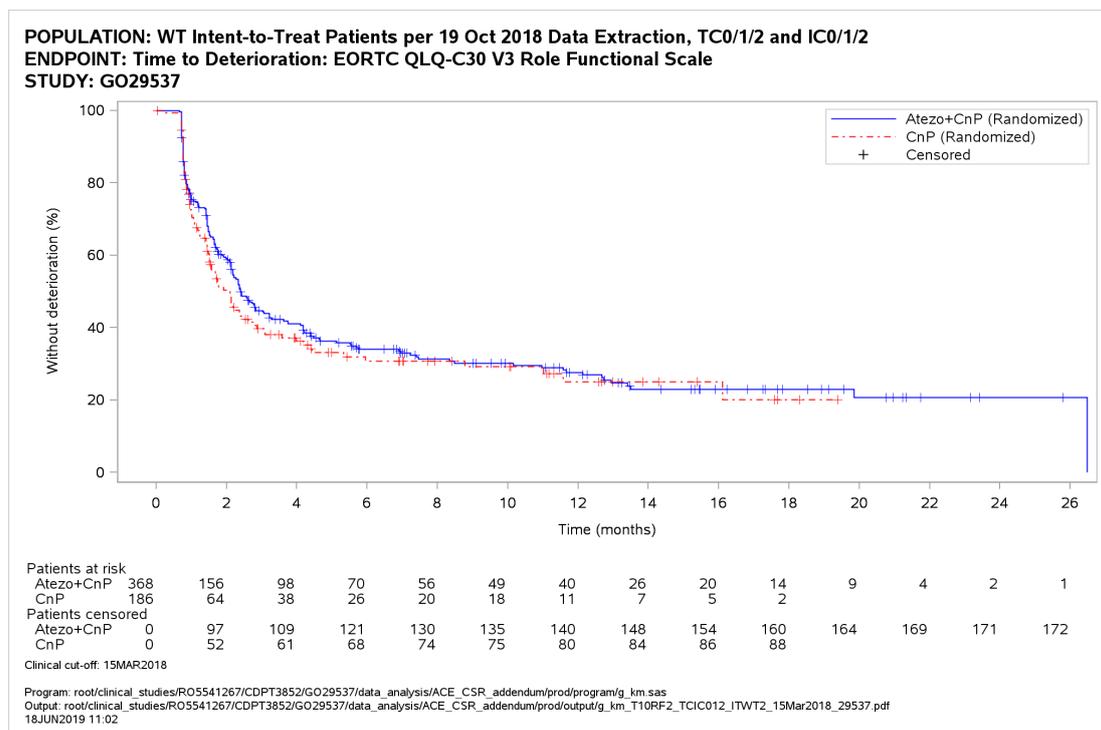
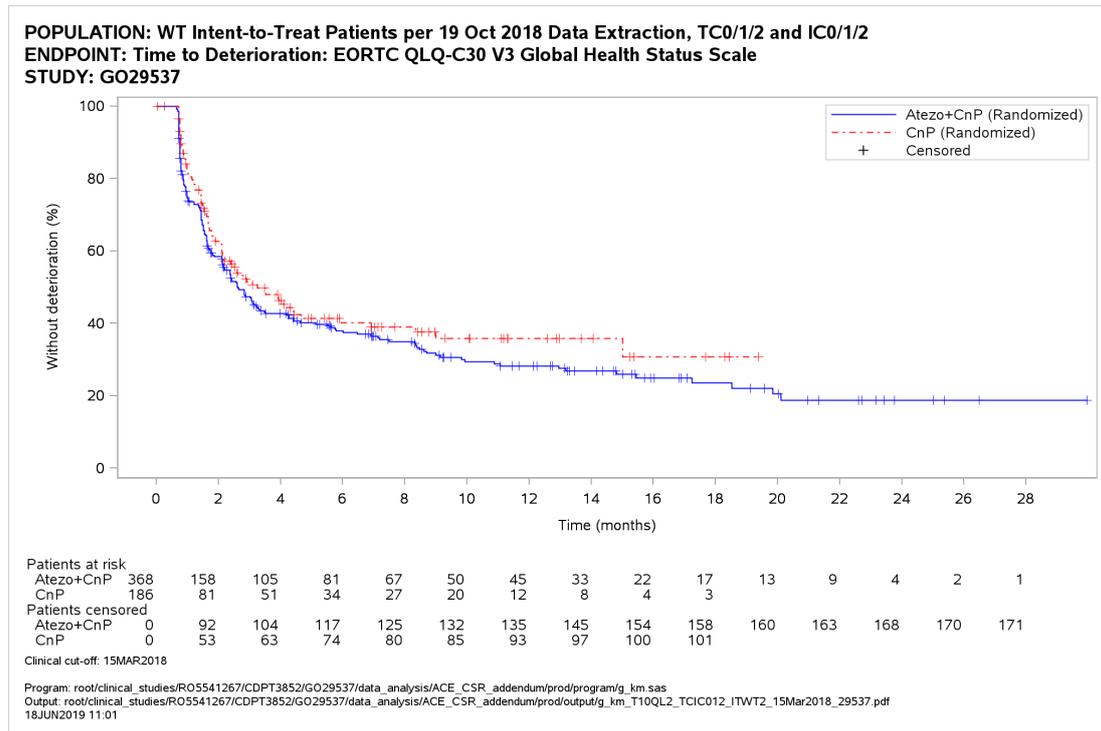


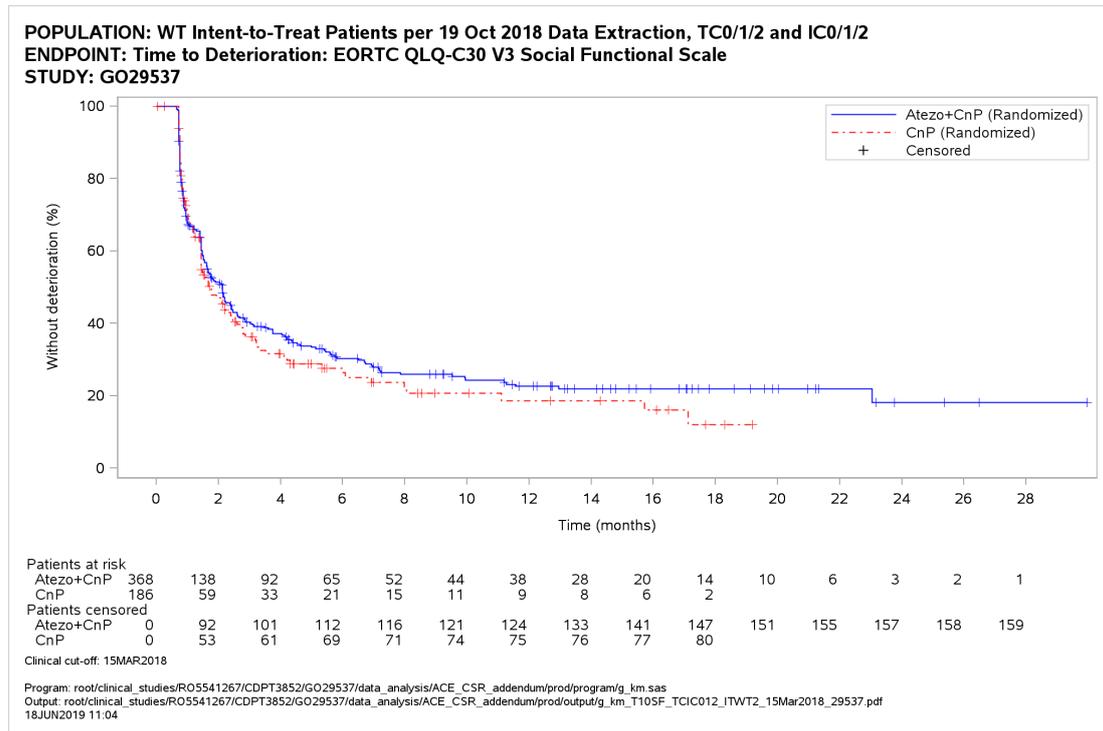


Anhang 4-G5.2: NEM-Subpopulation



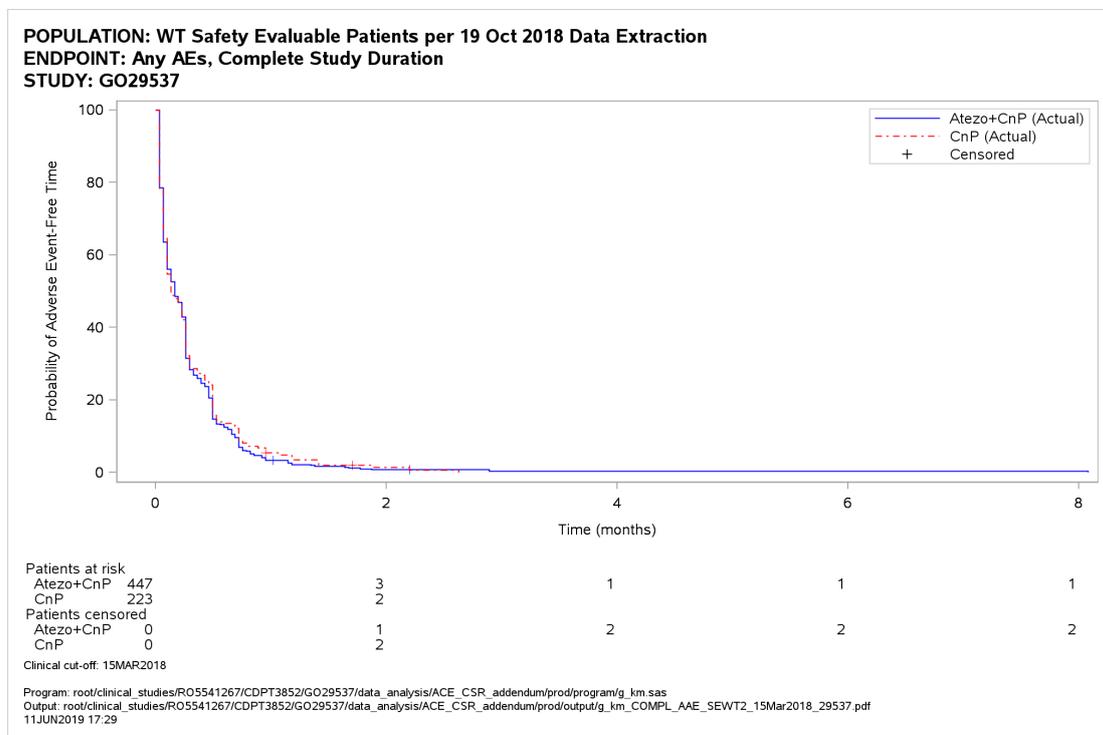


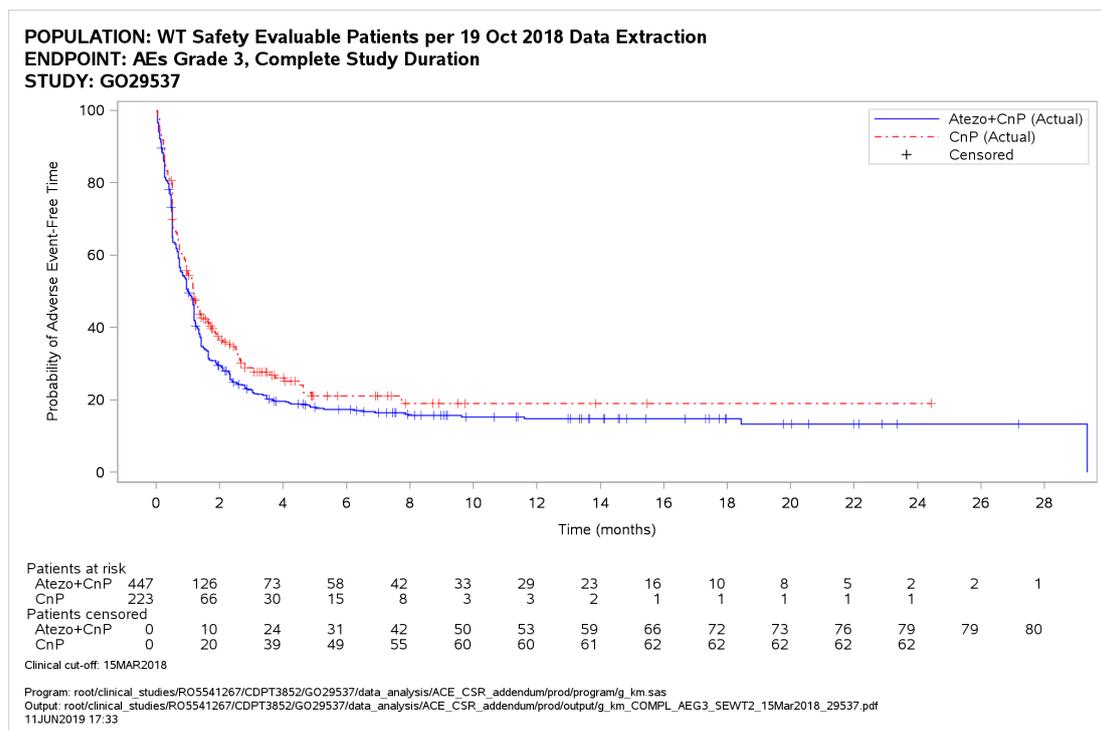
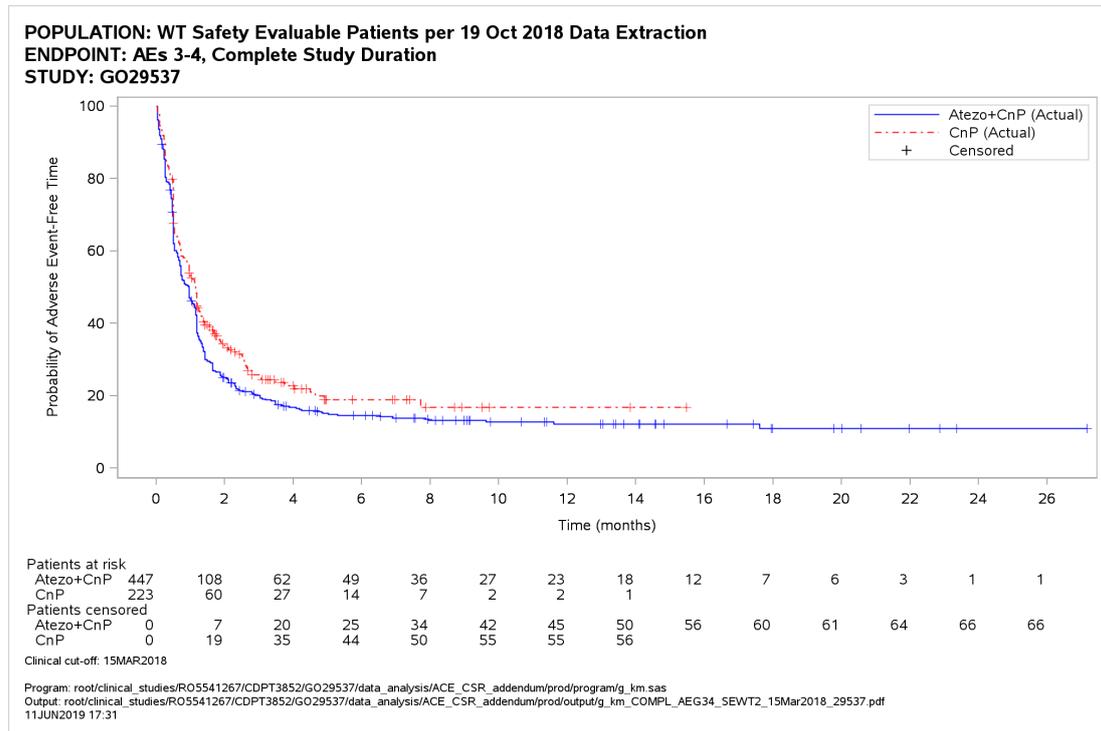


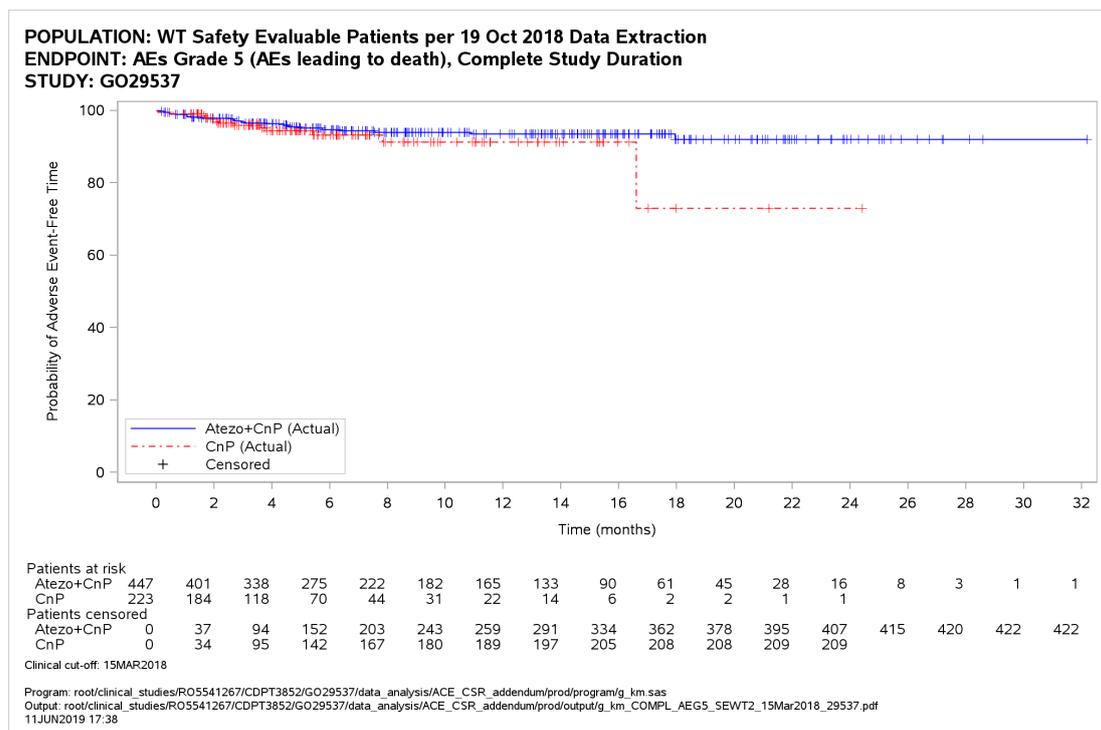
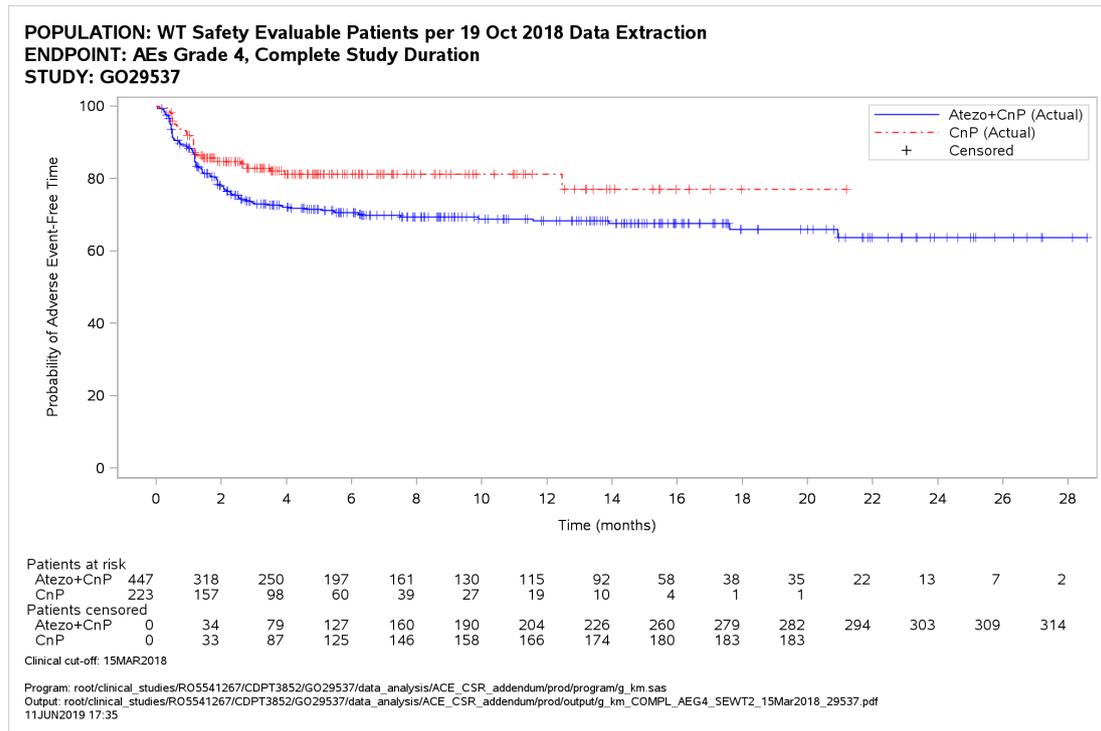


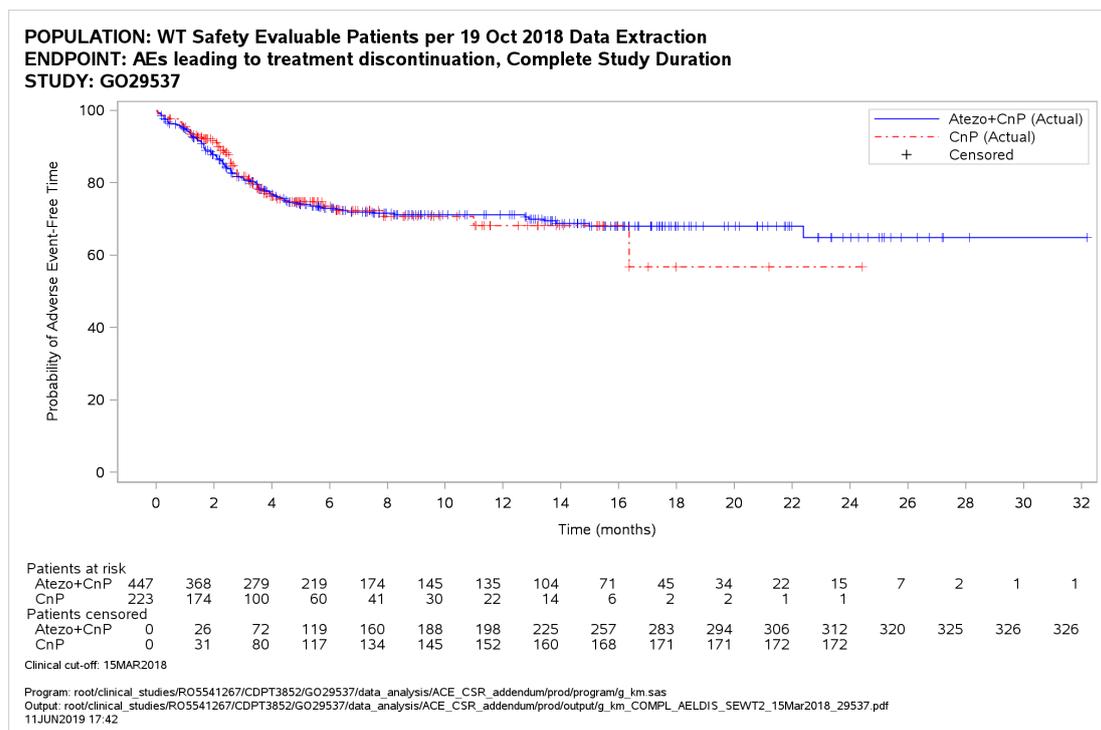
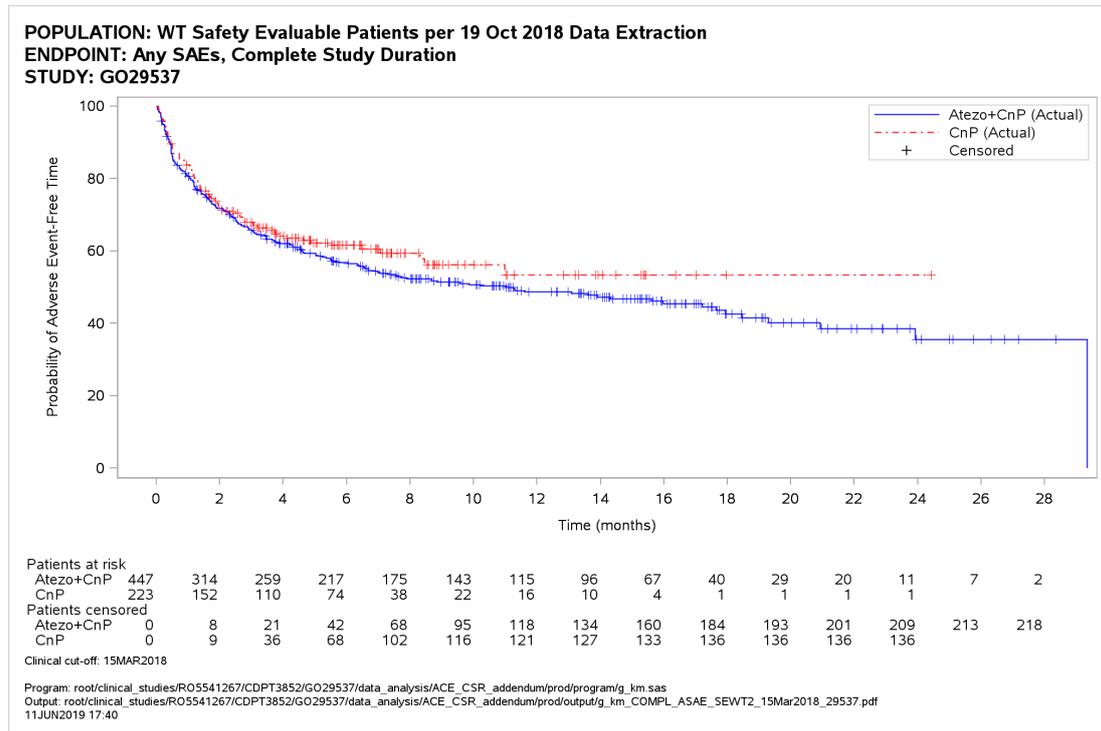
Anhang 4-G6: Kaplan-Maier-Plots für Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Anhang 4-G6.1: Gesamte Studiendauer

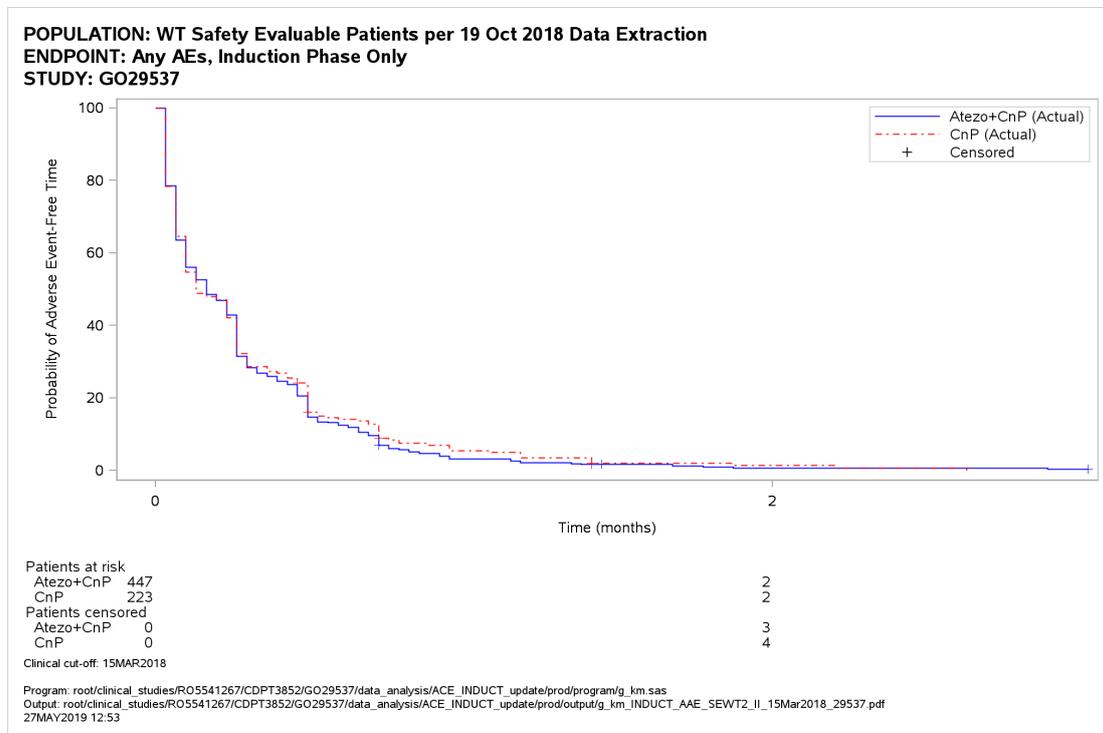


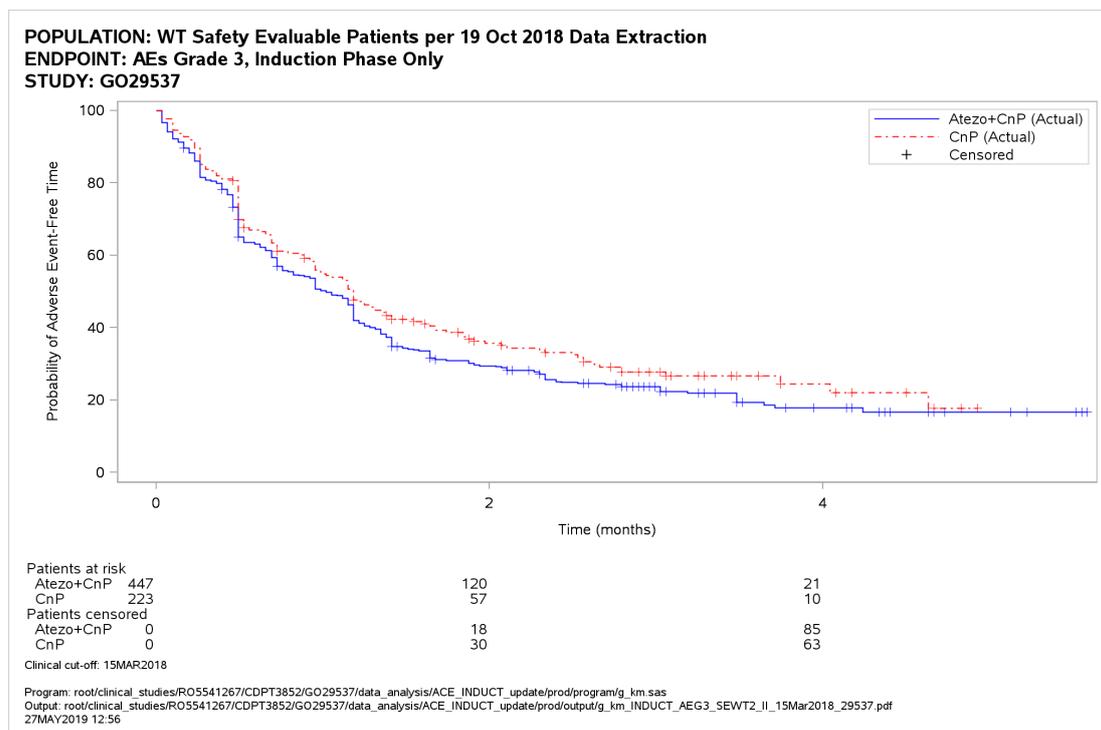
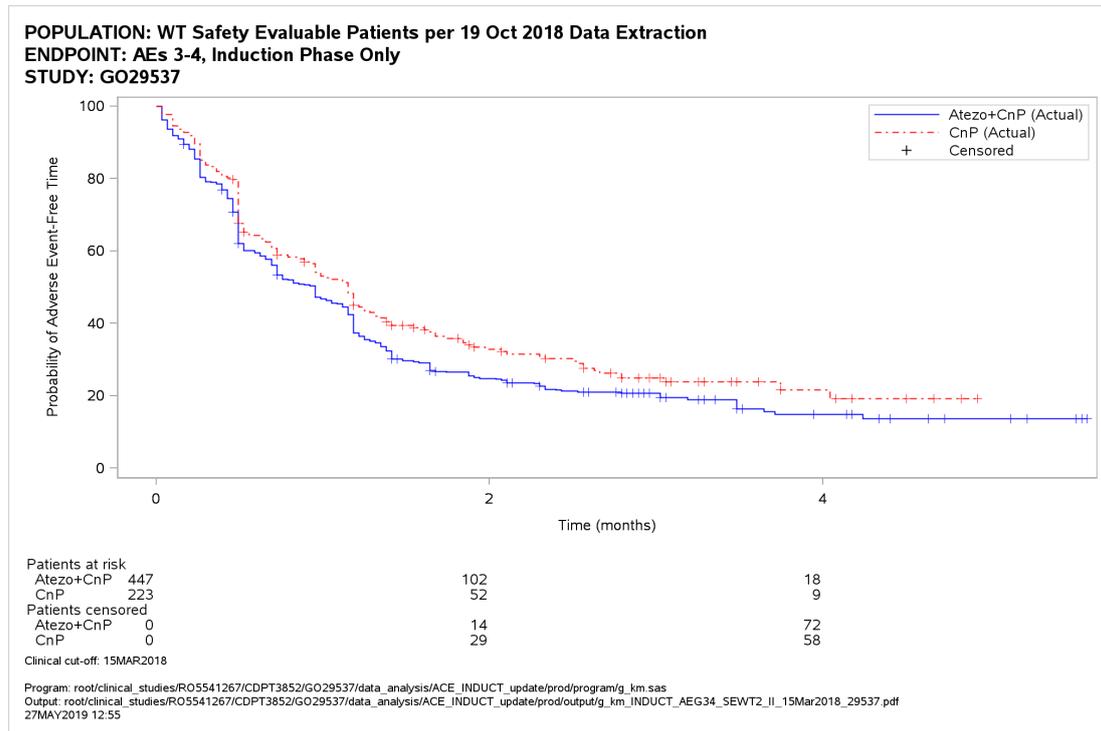


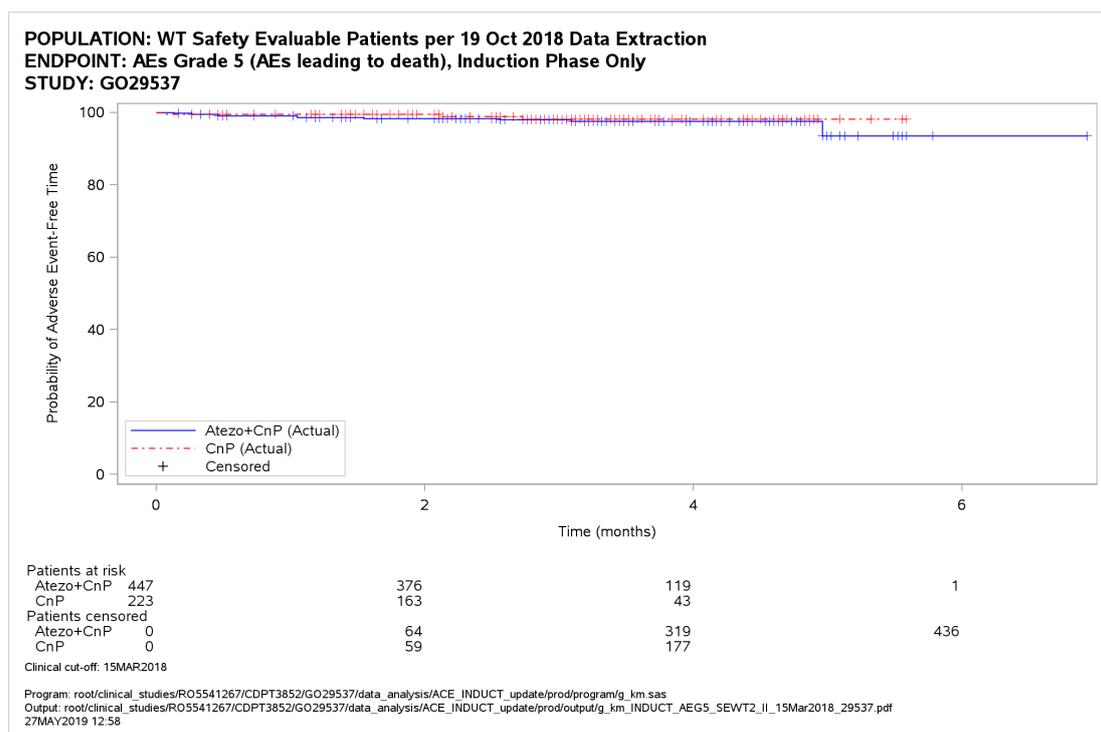
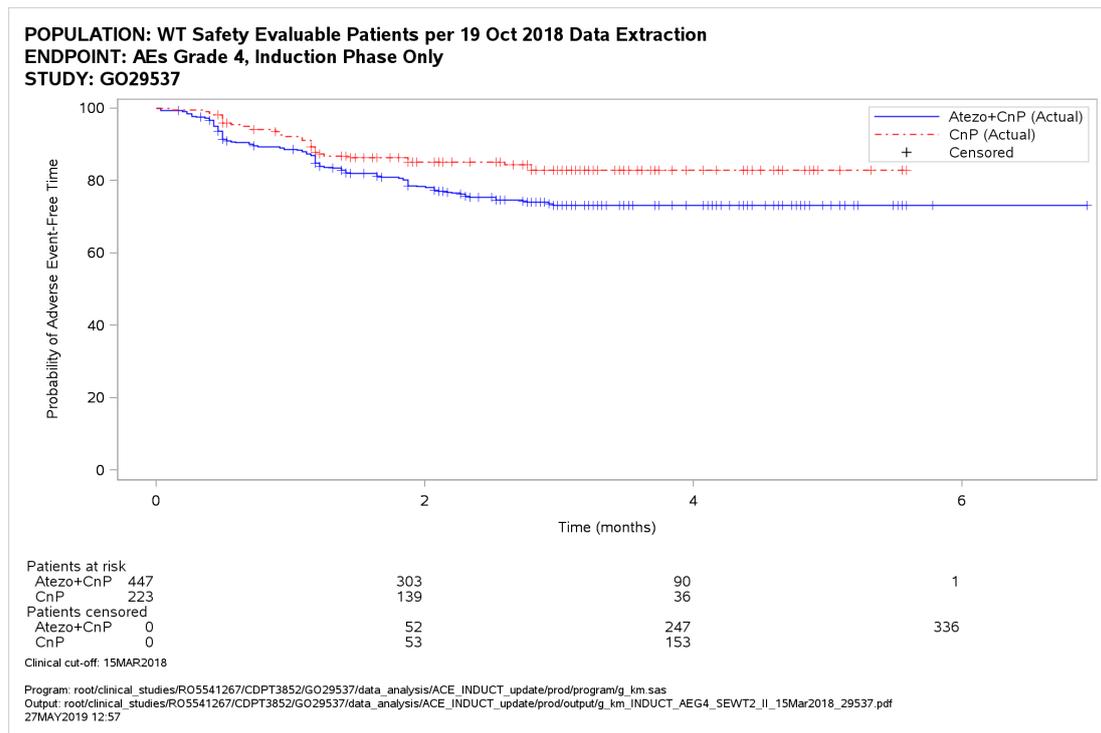


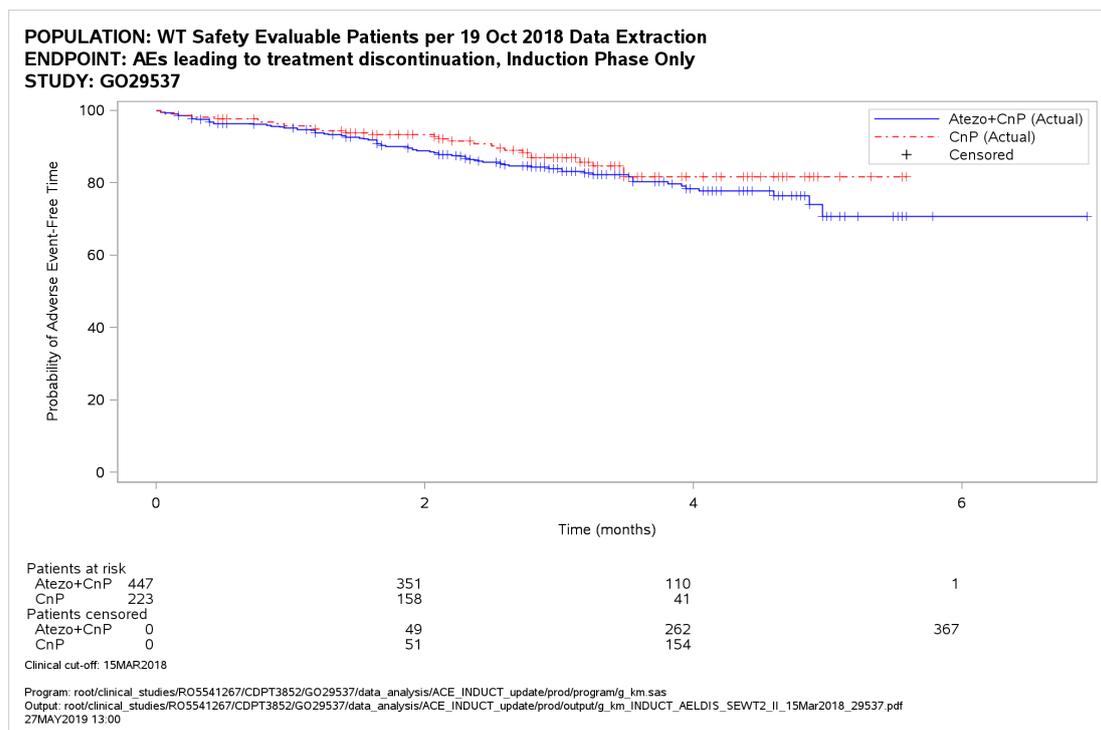
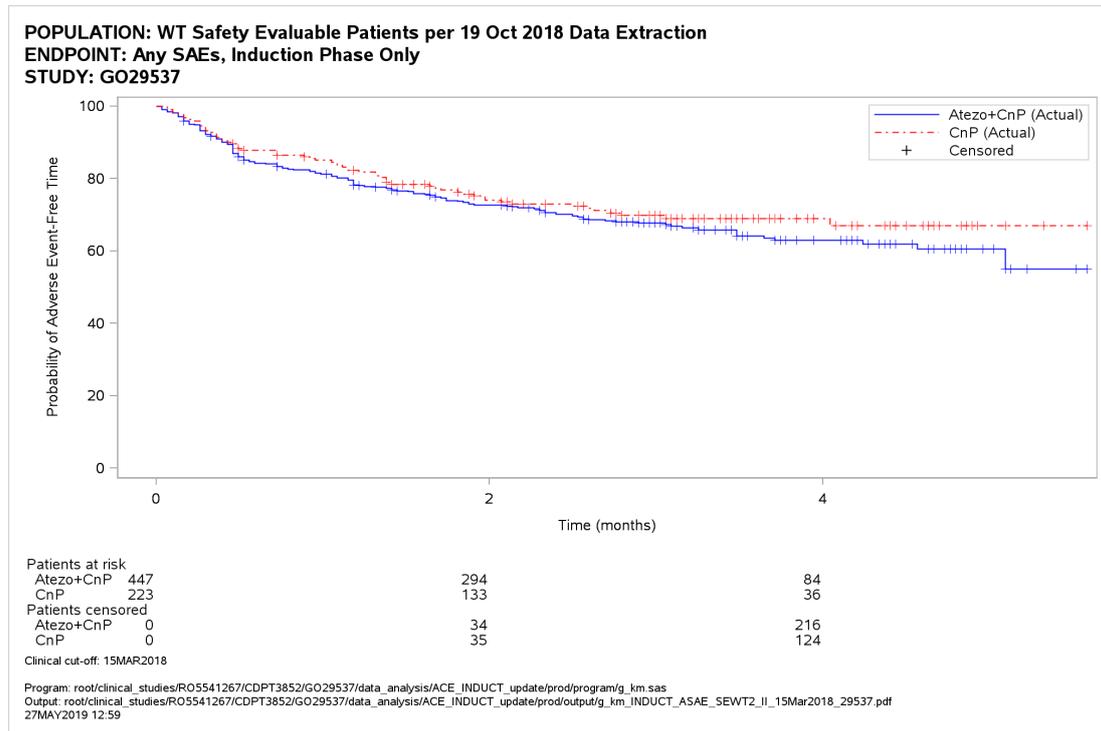


Anhang 4-G6.2: Induktionsphase









Anhang 4-G7: Ergänzende Darstellung für Verträglichkeit

Tabelle Anhang-4: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 - 4 mit einem Unterschied $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, gesamte Studiendauer)

Studie - Cut-off			Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt	
Popu- lation	SOC	PT	CnP		CnP		HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	
			N	n (%)	N	n (%)		
IMpower130 - 15. März 2018								
SAF- WT	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	447	20 (4,5)	223	1 (0,4)	7,89 [1,05;59,01], 0,0172 ^c	
		Neutropenie	447	147 (32,9)	223	62 (27,8)	1,21 [0,90;1,64], 0,2049	
			Thrombozytopenie	447	43 (9,6)	223	15 (6,7)	1,38 [0,77;2,50], 0,2770
			Anämie	447	145 (32,4)	223	54 (24,2)	1,33 [0,97;1,82], 0,0733
	Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	447	13 (2,9)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,0370 ^c	
		Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Lungeninfektion	447	12 (2,7)	223	1 (0,4)	4,37 [0,56;33,99], 0,1243 ^c
	Pneumonie		447	30 (6,7)	223	10 (4,5)	1,19 [0,57;2,46], 0,6413	
		Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	447	22 (4,9)	223	6 (2,7)	1,62 [0,66;4,02], 0,2897
	Untersuchungen		Neutrophilenzahl erniedrigt	447	55 (12,3)	223	19 (8,5)	1,43 [0,85;2,42], 0,1767
		Leukozytenzahl erniedrigt	447	30 (6,7)	223	7 (3,1)	2,16 [0,95;4,91], 0,0611	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte klinische Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class								

Tabelle Anhang-5: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 - 4 mit einem Unterschied ≥ 2 % zwischen den Behandlungsarmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Induktionsphase)

Studie - Cut-off			Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	
Popu- lation	SOC	PT	CnP		CnP			
			N	n (%)	N	n (%)		
IMpower130 - 15. März 2018								
SAF- WT	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	447	11 (2,5)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,0242 ^c	
		Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	447	144 (32,2)	223	59 (26,5)	1,24 [0,91;1,68], 0,1733
			Anämie	447	138 (30,9)	223	50 (22,4)	1,36 [0,98;1,88], 0,0646
	Untersuchungen	Neutrophilenzahl erniedrigt	447	55 (12,3)	223	19 (8,5)	1,43 [0,85;2,42], 0,1772	
		Leukozytenzahl erniedrigt	447	30 (6,7)	223	7 (3,1)	2,14 [0,94;4,89], 0,0629	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte klinische Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class								

Tabelle Anhang-6: Ergebnisse für Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, gesamte Studiendauer)

Studie - Cut-off			Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Popu- lation	SOC	PT	CnP		CnP		
			N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 - 15. März 2018							
SAF- WT	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	447	12 (2,7)	223	3 (1,3)	0,83 [0,22;3,11], 0,7810
		Dyspnoe	447	10 (2,2)	223	1 (0,4)	3,49 [0,44;27,70], 0,2075 ^c
		Lungenembolie	447	12 (2,7)	223	5 (2,2)	0,95 [0,33;2,72], 0,9188
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	447	13 (2,9)	223	8 (3,6)	0,78 [0,32;1,88], 0,5782
		Neutropenie	447	13 (2,9)	223	2 (0,9)	3,03 [0,68;13,51], 0,1266 ^c
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	447	14 (3,1)	223	2 (0,9)	3,32 [0,75;14,62], 0,0926 ^c
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Lungeninfektion	447	14 (3,1)	223	1 (0,4)	5,45 [0,71;41,75], 0,0671 ^c
		Pneumonie	447	27 (6,0)	223	14 (6,3)	0,76 [0,39;1,46], 0,4032
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte klinische Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

Tabelle Anhang-7: Ergebnisse für Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Induktionsphase)

Studie - Cut-off			Atezolizumab + CnP				Behandlungs- effekt
Popu- lation	SOC	PT	CnP		CnP		HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
			N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 - 15. März 2018							
SAF- WT	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	447	13 (2,9)	223	6 (2,7)	1,01 [0,38;2,66], 0,9844
		Neutropenie	447	13 (2,9)	223	1 (0,4)	6,44 [0,84;49,23], 0,0391 ^{cd}
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	447	11 (2,5)	223	2 (0,9)	2,71 [0,60;12,21], 0,1773 ^c
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	447	15 (3,4)	223	10 (4,5)	0,72 [0,32;1,61], 0,4267
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar ^d HR und KI wurden modellbasiert berechnet, wohingegen der p-Wert mittels Log-Rank-Test berechnet wurde, daher sind Diskrepanzen zwischen den Zahlen möglich CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

Tabelle Anhang-8: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, gesamte Studiendauer)

Studie - Cut-off			Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt	
Popu- lation	SOC	PT	CnP		CnP		HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	
			N	n (%)	N	n (%)		
IMpower130 - 15. März 2018								
SAF- WT	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	Ermüdung	447	7 (1,6)	223	4 (1,8)	0,70 [0,20;2,43], 0,5728	
		Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	447	5 (1,1)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,1866 ^c
			Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	447	8 (1,8)	223	2 (0,9)
	Neutropenie	447		14 (3,1)	223	5 (2,2)	1,14 [0,41;3,19], 0,8019	
	Thrombozyto- penie	447		16 (3,6)	223	4 (1,8)	1,73 [0,58;5,19], 0,3207	
	Erkrankungen des Nervensystems	periphere sensorische Neuropathie	447	3 (0,7)	223	4 (1,8)	0,29 [0,06;1,34], 0,0917	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	447	6 (1,3)	223	3 (1,3)	0,82 [0,20;3,30], 0,7779	
	Untersuchungen	Neutrophilen- zahl erniedrigt	447	7 (1,6)	223	1 (0,4)	2,81 [0,34;22,87], 0,3138 ^c	
		Thrombozyten- zahl vermindert	447	7 (1,6)	223	2 (0,9)	1,55 [0,32;7,45], 0,5836 ^c	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class								

Tabelle Anhang-9: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Induktionsphase)

Studie - Cut-off			Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Popu- lation	SOC	PT	CnP		CnP		
			N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 - 15. März 2018							
SAF- WT	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	447	5 (1,1)	223	2 (0,9)	1,19 [0,23;6,16], 0,8325 ^c
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	447	7 (1,6)	223	1 (0,4)	3,15 [0,39;25,70], 0,2570 ^c
		Neutropenie	447	10 (2,2)	223	1 (0,4)	4,47 [0,57;34,97], 0,1177 ^c
		Thrombozytopenie	447	10 (2,2)	223	2 (0,9)	2,17 [0,47;9,92], 0,3057 ^c
	Untersuchungen	Thrombozytenzahl vermindert	447	5 (1,1)	223	1 (0,4)	2,25 [0,26;19,29], 0,4463 ^c
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class							

Tabelle Anhang-10: Ergebnisse für Patienten mit für Atezolizumab definierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI, Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, gesamte Studiendauer)

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	CnP		CnP		HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
		N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 - 15. März 2018						
SAF-WT	Patienten mit AESI	447	203 (45,4)	223	54 (24,2)	1,71 [1,26;2,31], 0,0005
	Patienten mit AESI Grad 3-4	447	33 (7,4)	223	10 (4,5)	1,34 [0,66;2,74], 0,4167
	Patienten mit AESI Grad 5	447	3 (0,7)	223	1 (0,4)	1,27 [0,13;12,30], 0,8358 ^c
	Patienten mit schwerwiegendem AESI	447	30 (6,7)	223	5 (2,2)	2,35 [0,91;6,13], 0,0706
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund AESI	447	13 (2,9)	223	5 (2,2)	0,95 [0,33;2,74], 0,9267
^a Unstratifizierte Analyse						
^b Log-Rank-Test						
^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar						
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp						

Tabelle Anhang-11: Ergebnisse für Patienten mit für Atezolizumab definierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI, Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Induktionsphase)

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP				Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Popu- lation	Endpunkt/Skala	CnP		CnP		
		N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 - 15. März 2018						
SAF-WT	Patienten mit AESI	447	132 (29,5)	223	43 (19,3)	1,58 [1,12;2,22], 0,0092
	Patienten mit AESI Grad 3-4	447	19 (4,3)	223	5 (2,2)	1,77 [0,66;4,74], 0,2512
	Patienten AESI Grad 5	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,4795 ^c
	Patienten mit schwerwiegendem AESI	447	16 (3,6)	223	2 (0,9)	3,84 [0,88;16,69], 0,0537 ^c
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund AESI	447	5 (1,1)	223	3 (1,3)	0,79 [0,19;3,30], 0,7451
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp;						

Tabelle Anhang-12: Ergebnisse für Patienten mit für Atezolizumab definierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, gesamte Studiendauer)

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
IMpower130 - 15. März 2018						
SAF-WT	Immunvermittelter Ausschlag	447	110 (24,6)	223	34 (15,2)	1,44 [0,97;2,12], 0,0666
	Immunvermittelte Hypothyreose	447	69 (15,4)	223	1 (0,4)	22,86 [3,17;164,82], < 0,0001 ^c
	Immunvermittelte Hepatitis	447	42 (9,4)	223	16 (7,2)	1,16 [0,65;2,08], 0,6089
	Immunvermittelte Pneumonitis	447	29 (6,5)	223	3 (1,3)	3,07 [0,92;10,22], 0,0548
	Immunvermittelte Hyperthyreose	447	23 (5,1)	223	1 (0,4)	8,41 [1,13;62,50], 0,0127 ^c
	Infusionsbedingte Reaktion	447	9 (2,0)	223	3 (1,3)	1,29 [0,35;4,83], 0,7022
	Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	447	7 (1,6)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,2279 ^c
	Immunvermittelte Kolitis	447	5 (1,1)	223	1 (0,4)	1,97 [0,22;17,46], 0,5347 ^c
	Immunvermittelter Diabetes mellitus	447	4 (0,9)	223	2 (0,9)	0,61 [0,10;3,73], 0,5883 ^c
	Autoimmunhämolytische Anämie	447	4 (0,9)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,1841 ^c
	Immunvermittelte Nephritis	447	4 (0,9)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,1948 ^c
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	447	3 (0,7)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,2900 ^c
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	447	3 (0,7)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,2191 ^c
	Immunvermittelte Pankreatitis	447	2 (0,4)	223	1 (0,4)	0,71 [0,06;8,41], 0,7824 ^c
	Immunvermittelte Hypophysitis	447	2 (0,4)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,4064 ^c
	Immunvermittelte Meningitis	447	2 (0,4)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,4227 ^c
	Immunvermittelte Myositis	447	2 (0,4)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,3389 ^c
	Immunvermittelte Enzephalitis	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,4884 ^c

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 - 15. März 2018						
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,6116 ^c
	Immunvermittelte Vaskulitis	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,5215 ^c
	Rhabdomyolyse	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,6116 ^c
	Immunvermitteltes Guillain-Barre Syndrom	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Immunvermittelte Myasthenia gravis	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Immunvermittelte Myokarditis	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Systemische Immunaktivierung	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class						

Tabelle Anhang-13: Ergebnisse für Patienten mit für Atezolizumab definierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Induktionsphase)

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
IMpower130 - 15. März 2018						
SAF-WT	Immunvermittelter Ausschlag	447	81 (18,1)	223	27 (12,1)	1,49 [0,96;2,30], 0,0730
	Immunvermittelte Hepatitis	447	34 (7,6)	223	11 (4,9)	1,48 [0,75;2,93], 0,2534
	Immunvermittelte Pneumonitis	447	11 (2,5)	223	2 (0,9)	2,56 [0,57;11,57], 0,2041 ^c
	Immunvermittelte Hyperthyreose	447	8 (1,8)	223	1 (0,4)	3,67 [0,46;29,37], 0,1887 ^c
	Infusionsbedingte Reaktion	447	7 (1,6)	223	3 (1,3)	1,10 [0,28;4,26], 0,8923 ^c
	Immunvermittelte Kolitis	447	4 (0,9)	223	1 (0,4)	1,88 [0,21;16,87], 0,5653
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	447	3 (0,7)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,2191 ^c
	Autoimmunhämolytische Anämie	447	2 (0,4)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,3417 ^c
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	447	2 (0,4)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,3786 ^c
	Immunvermittelte Nephritis	447	2 (0,4)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,3512 ^c
	Immunvermittelter Diabetes mellitus	447	1 (0,2)	223	1 (0,4)	0,49 [0,03;7,77], 0,6019 ^c
	Immunvermittelte Pankreatitis	447	1 (0,2)	223	1 (0,4)	0,49 [0,03;7,90], 0,6106 ^c
	Immunvermittelte Enzephalitis	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,5018 ^c
	Immunvermittelte Meningitis	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,5683 ^c
	Immunvermittelte Myositis	447	1 (0,2)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], 0,4775 ^c
	Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Immunvermitteltes Guillain-Barre Syndrom	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Immunvermittelte Hypophysitis	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Immunvermittelte Myasthenia gravis	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.

Studie - Cut-off		Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	
IMpower130 - 15. März 2018						
	Immunvermittelte Vaskulitis	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Rhabdomyolyse	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
	Systemische Immunaktivierung	447	0 (0,0)	223	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.], n.e.
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Aufgrund geringer Anzahl von Patienten mit Ereignissen sind die Werte nicht sinnvoll interpretierbar AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class						

Tabelle Anhang-14: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach Behandlungswechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Beobachtungsphase ab Wechsel zu Atezolizumab-Monotherapie)

Studie - Cut-off		CnP	
		N	n (%)
Popu- lation	Endpunkt/Skala		
IMpower130 - 15. März 2018			
SAF-WT	Patienten mit UE	93	82 (88,2)
	Patienten mit UE Grad 3-4	93	28 (30,1)
	Patienten mit UE Grad 3	93	25 (26,9)
	Patienten mit UE Grad 4	93	4 (4,3)
	Patienten mit UE Grad 5	93	2 (2,2)
	Patienten mit SUE	93	21 (22,6)
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	93	7 (7,5)
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle Anhang-15: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 - 4 nach Behandlungswechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Beobachtungsphase ab Wechsel Atezolizumab-Monotherapie)

Studie - Cut-off		CnP		
Population	SOC	PT	N	n (%)
IMpower130 - 15. März 2018				
SAF-WT	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	93	2 (2,2)
		Akuter Myokardinfarkt	93	1 (1,1)
	Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	93	2 (2,2)
		Katarakt	93	1 (1,1)
	Augenerkrankungen	Übelkeit	93	1 (1,1)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	93	1 (1,1)
		Asthenie	93	1 (1,1)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung	93	1 (1,1)
		Autoimmune Hepatitis	93	1 (1,1)
	Leber- und Gallenerkrankungen	Pneumonie	93	2 (2,2)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	93	1 (1,1)
		Neutrophilenzahl erniedrigt	93	1 (1,1)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydratation	93	1 (1,1)
		Hypokaliämie	93	1 (1,1)
		Hyponatriämie	93	1 (1,1)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	93	1 (1,1)
		Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	93	1 (1,1)
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Tumorschmerzen	93	1 (1,1)
	Erkrankungen des Nervensystems	Ischämischer Schlaganfall	93	1 (1,1)
		Neurologische Dekompensation	93	1 (1,1)

Studie - Cut-off		CnP		
Population	SOC	PT	N	n (%)
		Kleinfaser-Neuropathie	93	1 (1,1)
	Psychiatrische Erkrankungen	Depression	93	1 (1,1)
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenschädigung	93	1 (1,1)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus	93	1 (1,1)
		Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	93	1 (1,1)
		Chronische respiratorische Insuffizienz	93	1 (1,1)
		Haemoptoe	93	1 (1,1)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Dekubitalgeschwür	93	1 (1,1)
		Dermatitis akneiform	93	1 (1,1)
		Ausschlag mit Juckreiz	93	1 (1,1)
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	Zahnextraktion	93	1 (1,1)
	Gefäßerkrankungen	Hypertonie	93	1 (1,1)
		Hypotonie	93	1 (1,1)

CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; nab: Nanoparticle albumin bound; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class

Tabelle Anhang-16: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom Grad 5 nach Behandlungswechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Beobachtungsphase ab dem Zeitpunkt des Wechsels zu Atezolizumab-Monotherapie)

Studie - Cut-off			CnP	
Population	SOC	PT	N	n (%)
IMpower130 - 15. März 2018				
SAF-WT	Herzerkrankungen	Akuter Myokardinfarkt	93	1 (1,1)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pleuraerguss	93	1 (1,1)
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; nab: Nanoparticle albumin bound; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; SOC: System Organ Class				

Tabelle Anhang-17: Ergebnisse für Patienten mit für Atezolizumab definierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI) nach Behandlungswechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Beobachtungsphase ab Wechsel zu Atezolizumab-Monotherapie)

Studie - Cut-off		CnP	
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)
IMpower130 - 15. März 2018			
SAF-WT	Patienten mit AESI	93	25 (26,9)
	Patienten mit AESI Grad 3-4	93	3 (3,2)
	Patienten mit AESI Grad 5	93	0 (0,0)
	Patienten mit schwerwiegendem AESI	93	3 (3,2)

AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp

Tabelle Anhang-18: Ergebnisse für Patienten mit für Atezolizumab definierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI) nach Behandlungswechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130, Beobachtungsphase ab Wechsel zu Atezolizumab-Monotherapie)

Studie - Cut-off		CnP	
Popu- lation	Endpunkt/Skala	N	n (%)
IMpower130 - 15. März 2018			
SAF-WT	Immunvermittelter Ausschlag	93	13 (14,0)
	Immunvermittelte Hypothyreose	93	6 (6,5)
	Immunvermittelte Hyperthyreose	93	5 (5,4)
	Immunvermittelte Hepatitis	93	3 (3,2)
	Immunvermittelte Pneumonitis	93	3 (3,2)
	Immunvermittelte Myasthenia gravis	93	1 (1,1)
	Immunvermittelte Myositis	93	1 (1,1)
	Immunvermittelte Pankreatitis	93	1 (1,1)
	Autoimmunhämolytische Anämie	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Enzephalitis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Hypophysitis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Kolitis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Meningitis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Myokarditis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Nephritis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	93	0 (0,0)
	Immunvermittelte Vaskulitis	93	0 (0,0)
	Immunvermittelter Diabetes mellitus	93	0 (0,0)
	Immunvermitteltes Guillain-Barre Syndrom	93	0 (0,0)
	Infusionsbedingte Reaktion	93	0 (0,0)
	Rhabdomyolyse	93	0 (0,0)
	Systemische Immunaktivierung	93	0 (0,0)
AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; nab: Nanoparticle albumin bound; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp			

Anhang 4-G8: Weitere Subgruppenanalysen

Tabelle Anhang-19: p-Wert Matrix für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie IMpower130)

	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Lebermetastasen zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	PD-L1-Expression IHC	PD-L1-Expression Kombination 1	PD-L1-Expression Kombination 2	PD-L1-Expression Kombination 3	Raucherstatus	KRAS-Mutationsstatus	Anzahl Zyklen in der Induktionsphase
Mortalität (Datenanalyse vom 15. März 2018)													
OS	0,9085	0,2182	0,5513	0,5165	0,1741	0,3308	0,6443	0,9659	0,9505	0,7006	0,3447	0,3895	0,1258
Morbidität (Datenanalyse vom 15. März 2018)													
PFS - IRF	0,3853	0,6569	0,0744	0,7678	0,4592	0,9256	0,1218	0,1647	0,0665	0,3818	0,4024	0,7602	0,5122
ORR - Inv	0,4430	0,7378	0,0669	0,3266	0,9563	0,4720	0,7372	0,8422	0,2786	0,8230	0,5207	0,1769	0,4680
DOR - Inv	0,7176	0,7561	0,8460	0,8722	0,2155	0,7343	0,4338	0,1246	0,4550	0,5255	0,4435	0,4317	0,3504
<i>Symptomatik - EORTC QLQ-C30</i>													
Appetitlosigkeit	0,9140	0,4920	0,9867	0,9317	0,1843	0,2948	0,0598	0,1160	0,1313	0,3319	0,1110	0,7431	0,9108
Diarrhoe	0,6691	0,2397	0,6956	0,3593	0,0882	0,9549	0,8642	0,0905	0,7779	0,2951	0,3273	0,7912	0,1965
Dyspnoe (C30)	0,4426	0,4267	0,6917	0,4588	0,1432	0,4359	0,1782	0,2903	0,2387	0,7002	0,7576	0,8815	0,4364
Fatigue	0,8610	0,8727	0,7905	0,5412	0,6699	0,3958	0,2211	0,0889	0,0517	0,6916	0,5054	0,6932	0,6841
Schlaflosigkeit	0,7133	0,2571	0,8385	0,2114	0,0869	0,0319*	0,1179	0,4365	0,2252	0,4869	0,7339	0,7884	0,7792
Schmerz	0,2959	0,1091	0,2516	0,8963	0,8200	0,8426	0,5675	0,1773	0,8640	0,8824	0,9500	0,3913	0,3322
Nausea und Vomiting	0,8649	0,4019	0,6633	0,5795	0,3914	0,9430	0,8087	0,2998	0,8158	0,4100	0,3488	0,4098	0,7218
Verstopfung	0,6156	0,8106	0,5395	0,0904	0,8669	0,0204*	0,8857	0,6795	0,7359	0,2110	0,9851	0,2121	0,7653

Tabelle Anhang-19 (Fortsetzung): p-Wert Matrix für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie IMpower130)

	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Lebermetastasen zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	PD-L1 Expression IHC	PD-L1 Expression Kombination 1	PD-L1 Expression Kombination 2	PD-L1 Expression Kombination 3	Raucherstatus	KRAS-Mutationsstatus	Anzahl Zyklen in der Induktionsphase
<i>Symptomatik - EORTC QLQ-LC13</i>													
Alopecie	0,5588	0,0095	0,3913	0,1531	0,9000	0,2010	0,0872	0,0592	0,5324	0,8011	0,1313	0,5276	0,9139
Bluthusten	0,1303	0,3109	0,1554	0,4480	0,0431^a	0,5883	0,6377	0,3218	0,6598	0,4146	0,7854	0,0678	0,3548
Dyspnoe (LC13)	0,3209	0,8298	0,7016	0,0249	0,0661	0,2727	0,5661	0,7914	0,4372	0,8803	0,8829	0,3081	0,9660
Husten	0,4692	0,5405	0,3074	0,9767	0,9246	0,4662	0,2416	0,5069	0,2982	0,8764	0,6289	0,5506	0,0251
Mundschmerzen	0,8270	0,6694	0,3955	0,4623	0,1436	0,0760	0,4076	0,6434	0,6657	0,0603	0,1741	0,7302	0,7891
Periphere Neuropathie	0,3781	0,4669	0,6740	0,4898	0,7428	0,0311^a	0,5597	0,4517	0,8846	0,7657	0,2249	0,5390	0,0668
Schluckbeschwerden	0,8459	0,3619	0,9833	0,4577	0,8822	0,3147	0,0567	0,4233	0,2172	0,4942	0,4378	0,0213	0,8400
Schmerzen (andere)	0,9146	0,4408	0,6635	0,7779	0,5822	0,1619	0,0838	0,0702	0,1678	0,0917	0,6136	0,8323	0,2852
Schmerzen (Arm oder Schulter)	0,2102	0,6329	0,2183	0,5389	0,1593	0,9620	0,9811	0,6777	0,8073	0,2916	0,0695	0,4225	0,4344
Schmerzen (Brust)	0,4561	0,7506	0,1128	0,7470	0,3944	0,7385	0,9862	0,9152	0,8889	0,7521	0,6174	0,1111	0,3411
<i>Subjektiver Gesundheitszustand - EQ-5D</i>													
EQ-5D VAS	0,9789	0,8240	0,5508	0,7619	0,2282	0,6532	0,5232	0,5957	0,7240	0,6380	0,0679	0,6728	0,7889

Tabelle Anhang-19 (Fortsetzung): p-Wert Matrix für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie IMpower130)

	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Lebermetastasen zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	PD-L1 Expression IHC	PD-L1 Expression Kombination 1	PD-L1 Expression Kombination 2	PD-L1 Expression Kombination 3	Raucherstatus	KRAS-Mutationsstatus	Anzahl Zyklen in der Induktionsphase
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenanalyse vom 15. März 2018)													
<i>Skalen - EORTC QLQ-C30</i>													
Emotionale Funktion	0,6432	0,1640	0,8152	0,9704	0,9705	0,0917	0,5237	0,0423	0,6391	0,6096	0,1743	0,0273	0,8016
Globaler Gesundheitsstatus	0,2857	0,5737	0,5421	0,8637	0,0222	0,5881	0,1189	0,1126	0,0424	0,2097	0,4789	0,5211	0,1458
Kognitive Funktion	0,8793	0,1426	0,2827	0,6969	0,0037	0,4431	0,2788	0,4914	0,4399	0,4439	0,4340	0,3248	0,3541
Körperliche Funktion	0,5812	0,5839	0,4952	0,2023	0,4505	0,9236	0,4072	0,7426	0,4333	0,7712	0,0145	0,9037	0,1806
Rollenfunktion	0,6065	0,6435	0,9043	0,7760	0,2378	0,7437	0,0395	0,3728	0,0897	0,8566	0,2240	0,1159	0,6894
Soziale Funktion	0,4770	0,8183	0,8538	0,8921	0,6215	0,2719	0,1111	0,2276	0,6245	0,9024	0,0230	0,7777	0,2565
Fett markiert sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05)													
^a Diese Subgruppe war nicht interpretierbar und wurde nicht in den Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 berücksichtigt. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information. DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; IHC: Immunhistochemie; Inv: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Reviewkomitee; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; VAS: Visuelle Analogskala													

Tabelle Anhang-20: p-Wert Matrix für Verträglichkeit (Studie IMpower130)

	p-Wert aus Interaktionstest			
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS
Verträglichkeit - gesamte Studiendauer (Datenanalyse vom 15. März 2018)				
Patienten mit UE	0,7952	0,9154	0,7378	0,5189
Patienten mit UE Grad 3-4	0,0638	0,9858	0,0191	0,4481
Patienten mit UE Grad 3	0,1761	0,6516	0,0610	0,4291
Patienten mit UE Grad 4	0,7561	0,9158	0,1986	0,1441
Patienten mit UE Grad 5	0,3339	0,2687	0,5157	0,1179
Patienten mit SUE	0,4482	0,3927	0,8928	0,8556
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	0,1468	0,1478	0,1069	0,0015
Fett markiert sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05)				
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle Anhang-21: Ergebnisse für die Subgruppe Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130)

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
Symptomatik^d						
EORTC QLQ-LC13: Alopezie						
Männlich	177/268 (66,0)	1,2 [1,0;1,4]	88/134 (65,7)	0,9 [0,8;1,0]	0,74 [0,57;0,97], 0,0276	0,0095
Weiblich	132/188 (70,2)	0,9 [0,8;1,0]	57/95 (60,0)	1,0 [0,9;1,4]	1,28 [0,92;1,77], 0,1406	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; WT: Wildtyp						

Tabelle Anhang-22: Ergebnisse für die Subgruppe geografische Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130)

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
Verträglichkeit^d						
Patienten mit UE Grad 3 - 4						
Nordamerika	200/229 (87,3)	-	92/106 (86,8)	-	0,94 [0,72;1,21], 0,6052	0,0191
Europa	158/193 (81,9)	-	68/109 (62,4)	-	1,57 [1,17;2,10], 0,0021	
Asien-Pazifik	22/25 (88,0)	-	6/8 (75,0)	-	1,14 [0,45;2,87], 0,7834	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der SAF-WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle Anhang-23: Ergebnisse für die Subgruppe ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130)

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
Symptomatik^d						
EORTC QLQ-LC13: Dyspnoe						
0	107/191 (56,0)	2,1 [1,6;2,8]	41/91 (45,1)	3,1 [1,6;6,3]	1,16 [0,81;1,67], 0,4236	0,0249
1	127/264 (48,1)	2,9 [2,1;4,2]	73/137 (53,3)	1,7 [1,4;2,5]	0,69 [0,51;0,93], 0,0131	
Verträglichkeit^e						
Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE						
0	34/190 (17,9)	-	24/91 (26,4)	-	0,51 [0,30;0,87], 0,0122	0,0015
1	86/256 (33,6)	-	26/132 (19,7)	-	1,55 [1,00;2,41], 0,0479	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 ^e Daten der SAF-WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; SAF-WT: Safety Analysis Set-Wildtyp; UE: Unerwünschtes Ereignis; WT: Wildtyp						

Tabelle Anhang-24: Ergebnisse für die Subgruppe PD-L1-Expression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130)

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
PD-L1-Expression IHC						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d						
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion						
TC3 oder IC2/3	56/121 (46,3)	2,3 [1,7;4,1]	30/62 (48,4)	1,5 [1,0;2,2]	0,56 [0,35;0,88], 0,0112	0,0395
TC0/1/2 und IC0/1	182/335 (54,3)	2,4 [2,1;3,0]	86/167 (51,5)	2,1 [1,6;3,1]	0,96 [0,74;1,24], 0,7511	
PD-L1-Expression Kombination 1						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d						
EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion						
TC3 oder IC3	22/88 (25,0)	NE [8,3;NE]	12/43 (27,9)	15,5 [2,5;NE]	0,56 [0,27;1,13], 0,0994	0,0423
TC0/1/2 und IC0/1/2	126/368 (34,2)	17,3 [8,2;21,5]	45/186 (24,2)	NE [11,0;NE]	1,25 [0,89;1,76], 0,2009	
PD-L1-Expression Kombination 2						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d						
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus						
TC2/3 oder IC2/3 ohne TC3 oder IC3	70/158 (44,3)	2,9 [1,9;6,5]	38/82 (46,3)	2,2 [1,7;3,1]	0,77 [0,52;1,15], 0,1977	0,0424
TC0/1 und IC0/1	164/298 (55,0)	2,6 [2,1;3,5]	62/147 (42,2)	3,9 [2,1;23,5]	1,28 [0,95;1,72], 0,0985	
^a Unstratifizierte Analyse						
^b Log-Rank-Test						
^c Likelihood-Ratio-Test						
^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018						
CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; WT: Wildtyp						

Tabelle Anhang-25: Ergebnisse für die Subgruppe Anzahl vorhergesehener Zyklen in der Induktionsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130)

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
Symptomatik^d						
EORTC QLQ-LC13: Husten						
4 Zyklen	81/230 (35,2)	11,1 [5,5;NE]	25/120 (20,8)	NE [NE;NE]	1,59 [1,01;2,50], 0,0422	0,0251
6 Zyklen	68/226 (30,1)	17,6 [12,8;NE]	33/109 (30,3)	15,3 [5,0;23,5]	0,78 [0,51;1,20], 0,2579	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; WT: Wildtyp						

Tabelle Anhang-26: Ergebnisse für die Subgruppe ethnische Zugehörigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130)

	Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt	Interaktion
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c
Symptomatik^d						
EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit						
Weiß	143/406 (35,2)	13,5 [5,8;NE]	63/211 (29,9)	13,6 [6,0;NE]	1,00 [0,74;1,34], 0,9812	0,0319
Asiatisch	6/12 (50,0)	6,3 [1,0;8,3]	3/3 (100,0)	0,8 [0,7;0,8]	0,06 [<0,01;0,66], 0,0042	
Andere	15/38 (39,5)	7,1 [2,8;NE]	8/15 (53,3)	3,3 [1,0;NE]	0,73 [0,31;1,74], 0,4767	
EORTC QLQ-C30: Verstopfung						
Weiß	182/406 (44,8)	4,0 [2,8;6,3]	84/211 (39,8)	4,1 [2,5;10,1]	0,99 [0,76;1,28], 0,9330	0,0204
Asiatisch	5/12 (41,7)	5,3 [0,8;NE]	3/3 (100,0)	0,8 [0,7;1,7]	0,09 [<0,01;0,95], 0,0172	
Andere	19/38 (50,0)	2,2 [1,5;7,4]	4/15 (26,7)	NE [2,4;NE]	2,58 [0,87;7,64], 0,0757	
EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie						
Weiß	203/406 (50,0)	3,5 [3,1;4,0]	95/211 (45,0)	3,0 [2,6;4,0]	0,92 [0,72;1,17], 0,4921	0,0311
Asiatisch	6/12 (50,0)	4,9 [3,2;NE]	3/3 (100,0)	1,7 [0,8;1,9]	0,08 [<0,01;0,80], 0,0065	
Andere	20/38 (52,6)	2,6 [1,8;3,3]	12/15 (80,0)	1,5 [1,2;2,6]	0,50 [0,24;1,06], 0,0664	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; WT: Wildtyp						

Tabelle Anhang-27: Ergebnisse für die Subgruppe Lebermetastasen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie IMpower130)

Atezolizumab + CnP		CnP		Behandlungseffekt		Interaktion
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b	p-Wert ^c	
Symptomatik^d						
EORTC QLQ-LC13: Bluthusten						
Ja	8/69 (11,6)	NE [NE;NE]	1/31 (3,2)	NE [NE;NE]	5,03 [0,62;40,59], 0,0930	0,0431
Nein	44/387 (11,4)	NE [NE;NE]	22/198 (11,1)	NE [NE;NE]	0,77 [0,46;1,29], 0,3244	
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ^c Likelihood-Ratio-Test ^d Daten der WT-Population vom 15. März 2018 CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; NE: Nicht berechenbar; WT: Wildtyp						