

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	89
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	92
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	97

4.3.1.3.1.3	Verträglichkeit – RCT	104
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	116
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	122
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	124
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	124
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	124
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	124
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	125
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	125
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	128
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	128
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	128
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	128
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	129
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	130
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	131
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	132
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	133
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	134
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	134
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	134
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	140
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	141
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	141
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	141
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	141
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	142
4.6	Referenzliste.....	143
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	150
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	161
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	167

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 170
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 244
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 299

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	12
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	16
Tabelle 4-3: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	21
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IMpower010, Zulassungspopulation, in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patient:innen in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patient:innen in beiden Armen“	53
Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests	57
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patient:innen zu Studienbeginn aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation.....	71
Tabelle 4-15: Überblick über die im Dossier im Abschnitt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der RCT IMpower010, Zulassungspopulation.....	80
Tabelle 4-16: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patient:innen der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 und den Patient:innen deutscher Krebsregister	85
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88

Tabelle 4-19: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben	92
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-21: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	93
Tabelle 4-22: Landmark-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-23: Operationalisierung vom Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS).....	97
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-25: Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	100
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die ergänzende Analyse zur DFS-Rate aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	102
Tabelle 4-27: Operationalisierung von den Verträglichkeitsendpunkten	104
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF.....	108
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Patient:innen mit AESI aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF	111
Tabelle 4-31: Zeitliche Entwicklung der AESI mit signifikanten Unterschieden zwischen beiden Behandlungsarmen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF	114
Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in RCT IMpower010.....	117
Tabelle 4-33: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau	119
Tabelle 4-34: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	120
Tabelle 4-35: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF	121
Tabelle 4-36: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	125
Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	126
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	126

Tabelle 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	127
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	129
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	129
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	130
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	130
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	132
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-48: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	138
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	141
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower010 (GO29527)	245
Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower010.....	300

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1:Übersicht über die Analysepopulationen	40
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 3: Übersicht der Studienphasen in RCT IMpower010	76
Abbildung 4: Design der Studie IMpower010	77
Abbildung 5: Übersicht über die Analysepopulationen in RCT IMpower010	81
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Zulassungsdatenschnitt vom 21.01.2021	94
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, zweiter Datenschnitt vom 18.04.2022	95
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für das Krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Zulassungsdatenschnitt vom 21.01.2021	101
Abbildung 9: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, ITT-Population ...	296
Abbildung 10: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021	297
Abbildung 11: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022	298

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ARR	Absolute Risikoreduktion
BSC	Best supportive care
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzellen (Immune cells)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
INV	Prüfärzt oder Prüfärztin (Investigator)
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institut
n.e.	nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risiko Management Plan
RR	Relatives Risiko
SAF	Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TC	Tumorzellen (Tumor cells)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non-small cell lung cancer) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine Programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (*tumour cells*, TC) aufweisen und kein EGFR(*epidermal growth factor receptor*, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-IIIa (nach Union for International Cancer Control (UICC) 7).

Im Folgenden wird die Zulassungspopulation im Anwendungsgebiet der besseren Lesbarkeit halber beschrieben als: Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko (entspricht den Stadien II-IIIa nach UICC 7) nach kompletter Resektion und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur ZVT Beobachtendes Abwarten zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized controlled trial) IMpower010, in der Atezolizumab mit Best supportive care (BSC) verglichen wird, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte. BSC ist in der Studie IMpower010 für Patient:innen definiert als eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung, Röntgenaufnahmen und/oder Computertomographie (CT)-Scans. Es gibt keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-neoplastische Behandlung, da Patient:innen im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten. Somit entspricht BSC in der Studie IMpower010 der vom Gemeinsamen Bundesausschluss (G-BA) festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, die Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im neu zugelassenen adjuvanten Anwendungsgebiet wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, inklusive

„in-process & other non-indexed citations“), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) durchgeführt sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) und EU Clinical Trials register (EU-CTR) nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Des Weiteren wurden die Webseite des G-BA, das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durch zwei Personen unabhängig voneinander durchsucht, um mögliche zusätzliche Ergebnisse der bereits zuvor als relevant beurteilten Studie IMpower010 zu identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv (definiert als Stadien II-IIIa nach UICC7) und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patient:innen < 18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Beobachtendes Abwarten ^b	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
<p>a: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, verfügbar sind.</p> <p>b: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA.</p>				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienberichte (CSR, Clinical study report) der identifizierten Studie IMpower010 und der Vollpublikation sowie weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA.

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 für die relevante Studie IMpower010 bewertet.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für alle Behandlungsarme 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, Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen durchgeführt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde die offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Zulassungsstudie IMpower010, in welcher Atezolizumab mit BSC verglichen wird, herangezogen. BSC entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie IMpower010 ist eine offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Primäres Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten bei Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm)-IIIA (UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage) nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie. Die Teilnehmer:innen der Studie mussten sich 4 – 12 Wochen vor Studienbeginn einer Komplettresektion ihres NSCLC unterzogen haben und für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sein. Zudem durften Teilnehmer:innen der Studie innerhalb der letzten 5 Jahre keine systemischen Krebstherapien erhalten haben (Chemotherapie, Hormontherapie).

In der Randomisierungsphase wurden 1.005 Patient:innen in insgesamt 204 Studienzentren verteilt auf 21 Ländern randomisiert. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab- (n = 507) bzw. den Kontrollarm (n = 498), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expressionsstatus. Der Wechsel in den Atezolizumab-Arm war nicht erlaubt. Der PD-L1-Test SP142 wurde für die Stratifikation nach PD-L1-Expressionsstatus verwendet. Um der Entwicklung der Anwendung der PD-L1-Tests und der Evidenzlage zu entsprechen, wurde im Verlauf der Studie der PD-L1-Test SP263 aufgenommen und die Analyse der Endpunkte basierend auf SP263 geplant. Der/die erste Patient:in wurde am 26. Februar 2016 randomisiert und der/die letzte Patient:in am 16. Januar 2019.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease-free survival). Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 193 DFS-Ereignissen (geplant 190) in der Population von Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 1 % der Tumorzellen am **21. Januar 2021** vollzogen (im Folgenden bezeichnet als Zulassungsdatenschnitt). Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt 21. Januar 2021 für das Krankheitsfreie Überleben als nutzenbewertungsrelevant an.

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Gesamtüberleben. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das Gesamtüberleben

wurde gemäß Fallzahlplanung bei 251 Todesfällen (geplant 254) in der ITT-Population am **18. April 2022** vollzogen (im Folgenden bezeichnet als zweiter Datenschnitt). Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 für das Gesamtüberleben als nutzenbewertungsrelevant an.

Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie IMpower010 wurden sowohl für den Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 als auch zum zweiten Datenschnitt am 18. April 2022 ausgewertet. Zur Bewertung der Verträglichkeit sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 als nutzenbewertungsrelevant an, da dieser Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungszeit mehr Information enthält. DFS wurde nicht für den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 erhoben.

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Im Rahmen der Zulassung wurde die Analysepopulation eingeschränkt.

Die Zulassung von Atezolizumab als Monotherapie erfolgte für erwachsene Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-IIIa (nach UICC 7). Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen sind nicht von der Zulassung umfasst.

Diese Population wird als **Zulassungspopulation** bezeichnet und wird, soweit nicht anders beschrieben, als relevante Population für die Ergebnisdarstellung bei der Wirksamkeit im Dossier herangezogen. Die Datenanalyse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patient:innen wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung vom IxRS zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie werden alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation herangezogen, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienvisite erfolgt ist. Für die Auswertungen werden die Patient:innen dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“). Diese Population wird im vorliegenden Dossier als **Zulassungspopulation-SAF** berichtet.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Die Studie IMpower010 ist eine offene, kontrollierte, randomisierte, multizentrisch internationale Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IxRS, wodurch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie IMpower010 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, klinische Studie handelt (siehe

Anhang 4-F), in der auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder Einflussfaktoren, die zu einer Verzerrung führen könnten, identifiziert wurden.

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie IMpower010 der Evidenzstufe Ib. Sie erlaubt insgesamt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Atezolizumab ableiten.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 anhand der Analysen vom Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimension Morbidität sowie der Analysen vom zweiten Datenschnitt vom 18. April 2022 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität und Verträglichkeit zusammengefasst.

Die folgende Tabelle 4-2 enthält einen Überblick über die im Dossier dargestellten Endpunkte.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Beobachtendes Abwarten n/N (%)	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
Mortalität			
<i>Gesamtüberleben (OS) (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)</i>			
OS	10/106 (9,4) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	24/103 (23,3) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,39 [0,18; 0,82]; p ^b = 0,0100
<i>Gesamtüberleben (OS) (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</i>			
OS	15/106 (14,2) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	30/103 (29,1) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,45 [0,24; 0,85]; p ^b = 0,0116
Morbidität			
<i>Krankheitsfreies Überleben (DFS) (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)</i>			
DFS	24/106 (22,6) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	45/103 (43,7) Median in Monaten [95 %-KI]: 37,3 [30,1; n.e.]	HR ^a : 0,49 [0,29; 0,81]; p ^b = 0,0045

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Beobachtendes Abwarten n/N (%)	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
<i>Ergänzende Analysen (siehe auch 4.3.1.3.1.2.1) (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)</i>			
DFS-Rate (inkl. Tod)	24/106 (22,6)	45/103 (43,7)	RR ^c : 0,53 [0,35; 0,81]; p ^d = 0,0029
Fernrezidiv	8/106 (7,5)	26/103 (25,2)	-
Verträglichkeit*			
<i>Generelle Verträglichkeit (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</i>			
Patient:innen mit UE	99/104 (95,2)	71/101 (70,3)	HR ^c : 2,46 [1,80; 3,37], p ^b < 0,0001
Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	21/104 (20,2)	11/101 (10,9)	HR ^c : 1,98 [0,95; 4,10], p ^b = 0,0624
<i>Patient:innen mit UE Grad 3</i>	20/104 (19,2)	9/101 (8,9)	HR ^c : 2,28 [1,04; 5,01], p ^b = 0,0346
<i>Patient:innen mit UE Grad 4</i>	4/104 (3,8)	3/101 (3,0)	HR ^c : 1,37 [0,31; 6,13], p ^b = 0,6784
<i>Patient:innen mit UE Grad 5</i>	0/104 (0)	0/101 (0)	n.b.
Patient:innen mit SUE	16/104 (15,4)	4/101 (4,0)	HR ^c : 4,15 [1,39; 12,42], p ^b = 0,0057
Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE	20/104 (19,2)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.], p ^b < 0,0001
<i>Spezifische Verträglichkeit (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)</i>			
Immunvermittelte Hepatitis	14/104 (13,5)	5/101 (5,0)	HR ^c : 2,87 [1,03; 7,97]; p ^b = 0,0342
Immunvermittelte Hypothyreose	16/104 (15,4)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.]; p ^b < 0,0001
Immunvermittelte Pneumonitis	6/104 (5,8)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.] ^f ; p ^b = 0,0149
Immunvermittelter Ausschlag	19/104 (18,3)	1/101 (1,0)	HR ^c : 20,54 [2,75; 153,44]; p ^b < 0,0001
Bei weiteren aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, siehe auch 4.3.1.3.1.3.2.			

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Beobachtendes Abwarten n/N (%)	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
*Zulassungspopulation-SAF			
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium			
b: Log-Rank-Test			
c: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium			
d: Wald-Test			
e: Unstratifizierte Analyse			
n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht.			

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21. Januar 2021 waren insgesamt 34 Todesfälle unter den Patient:innen der Zulassungspopulation aufgetreten (10 unter Atezolizumab [9,4 %] und 24 im Kontrollarm [23,3 %]). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 18. April 2022 waren insgesamt 45 Todesfälle aufgetreten (15 unter Atezolizumab [14,2 %] und 30 im Kontrollarm [29,1 %]). Im Kontrollarm verstarben somit doppelt so viele Patient:innen wie im Atezolizumab-Arm.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,85]; $p = 0,0116$). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 55 % unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21. Januar 2021 wurden insgesamt 69 DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation beobachtet (24 unter Atezolizumab [22,6 %] und 45 im Kontrollarm [43,7 %]). Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,29; 0,81]; $p = 0,0045$). Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden wurde unter der Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant um 51 % gesenkt.

Das mediane Krankheitsfreie Überleben betrug im Kontrollarm 37,3 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht.

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patient:innen im Atezolizumab-Arm ein DFS-Rezidiv erleiden als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81]; $p = 0,0029$). Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese treten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patient:innen besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist.

Verträglichkeit

In dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patient:innen eine aktive Intervention (Atezolizumab) im Vergleich zur observativen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten). Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel die Patient:innen dauerhaft von ihrer Lungenkrebs-erkrankung zu heilen. Bei der Therapie mit Atezolizumab ist davon auszugehen, dass unerwünschte Ereignisse (UE) in einer höheren Zahl auftreten werden als im Vergleich zu keiner aktiven Studienmedikation.

Die Gabe von Atezolizumab führte zu einem signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3 sowie SUE zu Gunsten des Kontrollarms. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede der UE Grad 3 auf Systemorganklasse (SOC, System organ class)- oder Preferred Term (PT)-Ebene. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von UE Grad 4. Bis zum zweiten Datenschnitt vom 18. April 2022 traten in keinem der Arme UE Grad 5 auf. Bei den schwerwiegenden UE zeigte sich ausschließlich ein signifikanter Unterschied bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) reversibel. Da die Patient:innen im Kontrollarm keine aktive Studienmedikation erhielten, zeigte sich eine höhere Abbruchrate im Atezolizumab-Arm.

Aufgrund des wirkstoffspezifischen Konzepts der UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse event of special interest) und einer fehlenden aktiven Intervention im Kontrollarm ist eine Häufung der untersuchten AESI unter Therapie mit Atezolizumab zu erwarten. In der Studie traten zwar mehr AESI unter Atezolizumab-Therapie als im Kontrollarm auf, allerdings waren diese zum Großteil von milder Ausprägung und stellen zudem eine bekannte sowie mit Kortikosteroiden bzw. Substitution gut behandelbare Gruppe immunvermittelter Ereignisse dar.

Subgruppenanalysen

Es traten keine positiven Interaktionstest auf. Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 sind im Hinblick auf die wesentlichen Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe 4.3.1.2.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patient:innen mit einem NSCLC in den frühen Stadien II-III A (nach UICC Version 7) haben einen kurativen Therapieanspruch, insbesondere nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors. Da jedoch nach der vollständigen operativen Resektion, insbesondere ab dem postoperativen Stadium II, weiterhin ein hohes Rezidivrisiko vorliegt, besteht zusätzlich die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Es treten bei fast der Hälfte der Patient:innen innerhalb von drei Jahren Rezidive auf, die belastende Folgetherapien benötigen. Die betroffenen Patient:innen befinden sich nun im Allgemeinen in einer palliativen Situation ohne Hoffnung auf Heilung. Die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich.

Die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bietet die Möglichkeit, verbleibende Tumorzellen nach Operation und Chemotherapie durch eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern.

Mit der kontrollierten, randomisierten, multizentrisch internationalen Phase III-Zulassungsstudie IMpower010 wurden die beobachteten Therapiefortschritte der Krebsimmuntherapie aus den fortgeschrittenen Stadien des NSCLC auch in die frühen Stadien gebracht.

Die Studie IMpower010 untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab bei Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Die Wirkung von Atezolizumab wurde in der Studie IMpower010 mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten verglichen, da den Patient:innen bisher keine weitere Therapie zur Verfügung stand, um den Erfolg der adjuvanten (Chemo-)Therapie zu verbessern.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Insgesamt erlaubt die Studie IMpower010 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Atezolizumab ableiten.

In der nachfolgenden Tabelle werden Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur ZVT Beobachtendes Abwarten auf Basis der Ergebnisse der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt.

Tabelle 4-3: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Endpunkt	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
Mortalität (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)		
Gesamtüberleben (OS)*	HR ^a : 0,45 [0,24; 0,85]; p ^b = 0,0116	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos unter einer Therapie mit Atezolizumab um 55 % im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.		
Morbidität (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)		
Krankheitsfreies Überleben (DFS)*	HR ^a : 0,49 [0,29; 0,81]; p ^b = 0,0045	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos um 51 % unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten ein DFS-Ereignis (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) zu erleiden. Die ergänzenden Analysen zum Krankheitsfreien Überleben bestätigen den deutlichen Vorteil.		
<u>Ergänzende Analyse zum DFS</u>		
DFS-Rate*	RR ^c : 0,53 [0,35; 0,81]; p ^d = 0,0029	
Die DFS-Rate (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) ist unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 47 % reduziert. Fernrezidive traten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab.		
Verträglichkeit** (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)		
Allgemeine Verträglichkeit		Nachteil gegenüber Beobachtendem Abwarten
Patient:innen mit UE	HR ^e : 2,46 [1,80; 3,37], p ^b < 0,0001	
Patient:innen mit UE ≥ Grad 3	HR ^e : 1,98 [0,95; 4,10], p ^b = 0,0624	
Patient:innen mit SUE	HR ^e : 4,15 [1,39; 12,42], p ^b = 0,0057	
Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE	HR ^e : n.b. [0; n.b.] ^f , p ^b < 0,0001	
Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Es wurden keine neuen therapielimitierenden UE beobachtet. Die überwiegende Mehrheit der UE und SUE war reversibel. Es trat kein UE Grad 5 auf.		

Endpunkt	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
Spezifische Verträglichkeit		
Immunvermittelte Hepatitis	HR ^e : 2,87 [1,03; 7,97]; p ^b = 0,0342	
Immunvermittelte Hypothyreose	HR ^e : n.b. [0; n.b.] ^f ; p ^b < 0,0001	
Immunvermittelte Pneumonitis	HR ^e : n.b. [0; n.b.] ^f ; p ^b = 0,0149	
Immunvermittelter Ausschlag	HR ^e : 20,54 [2,75; 153,44]; p ^b < 0,0001	
Bei weiteren aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, siehe auch 4.3.1.3.1.3.2. Die aufgetretenen AESI entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Die aufgetretenen AESI waren größtenteils von mild bis moderater Ausprägung und mehrheitlich reversibel.		
Zusatznutzen insgesamt		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>* Zulassungspopulation ** Zulassungspopulation-SAF a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht per eCRF, Krankheitsstadium per eCRF und Tumorhistologie per eCRF b: Log-Rank-Test c: Stratifiziertes Log-binomiales Regressionsmodell für das Relative Risiko, stratifiziert nach Geschlecht per eCRF, Krankheitsstadium per eCRF und Tumorhistologie per eCRF d: Wald-Test e: Unstratifizierte Analyse f: ein sinnvoll interpretierbares HR konnte aufgrund zu geringer aufgetretener Ereignisse in einem Studienarm nicht berechnet werden n.b.: Nicht berechenbar.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt Gesamtüberleben gemessen werden.

Die Daten der Studie IMpower010 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben zugunsten der adjuvanten Monotherapie mit Atezolizumab. Das Risiko zu versterben wird durch Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 55 %

gesenkt. Im Kontrollarm verstarben bis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts doppelt so viele Patient:innen als unter Atezolizumab. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits früh und konstant.

Mit Atezolizumab kann erstmals nach mehr als 20 Jahren eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie gegenüber dem bisherigen Standard Beobachtendem Abwarten gezeigt werden.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wird ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Für die Zulassungspopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Krankheitsfreien Überlebens zugunsten von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. Im Kontrollarm blieben die Patient:innen im Median mehr als 3 Jahre krankheitsfrei. Das Risiko für ein Rezidiv wird durch Atezolizumab um 51 % reduziert. Besonders ausgeprägt ist der Effekt von Atezolizumab auf die Verzögerung von Fernrezidiven: Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese treten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab.

Analog zum Gesamtüberleben kann auch für das Krankheitsfreie Überleben eine frühe und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven beobachtet werden.

Ein Rezidiv hat für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Relevanz: Nach der vollständigen Resektion sind die Patient:innen zwar krankheitsfrei, aber sie müssen trotzdem das Auftreten von Rezidiven fürchten. Ein Rezidiv bedeutet für die Patient:innen nicht nur eine weitere Therapie, sondern auch eine deutliche Verschlechterung der Prognose und in den allermeisten Fällen durch den Übergang aus der kurativen in die palliative Behandlungssituation den Verlust der Aussicht auf Heilung. Daher ist es besonders wichtig, Rezidive in den frühen Stadien zu vermeiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patient:innen besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch endgültig gescheitert ist.

Für den Endpunkt **Krankheitsfreies Überleben** wird ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

Verträglichkeit

Die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Verträglichkeit erfolgt in der Gesamtbetrachtung der Analyse-Ergebnisse, der medizinischen Einordnung sowie der Patientenrelevanz.

Im zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patient:innen eine aktive Intervention (Atezolizumab) im Vergleich zur observativen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten). Es war in der pivotalen Studie IMpower010 daher davon auszugehen, dass unter Atezolizumab UE in einer höheren Zahl auftreten werden als im Kontrollarm.

Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. In der isolierten Betrachtung der Verträglichkeitsdaten der Zulassungspopulation-SAF zeigt sich ein **Nachteil** von Atezolizumab gegenüber keiner Intervention im Kontrollarm.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Atezolizumab ist in Relation zu der kurativen Zielsetzung des Anwendungsgebietes und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen. **Insgesamt überwiegen die Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab den möglichen erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignissen bei Weitem.**

GESAMTFAZIT

Mit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie steht diesen Patient:innen erstmals nach mehr als 20 Jahren Stillstand eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Atezolizumab verstärkt die Hoffnung auf Heilung: Das Auftreten von Rezidiven, insbesondere von Fernrezidiven, wird verhindert und das Gesamtüberleben verlängert.

Die pivotalen Studie IMpower010 erlaubt als adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete kontrollierte, randomisierte, klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.

In der Studie IMpower010 zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben: Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden wurde unter Atezolizumab um 51 % verringert. Die gefürchteten Fernrezidive traten im Kontrollarm dreimal häufiger auf als unter Atezolizumab.

Der Vorteil im Krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Unter Atezolizumab wurde das Risiko zu versterben um 55 % durch Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesenkt. Im Kontrollarm verstarben doppelt

so viele Patient:innen wie unter Atezolizumab. Der aktuelle Datenschnitt zeigt eine deutliche und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven und unterstreicht die Belastbarkeit der Ergebnisse.

Da Atezolizumab in der Studie IMpower010 mit einer observativen Vergleichstherapie verglichen wurde, traten im Interventionsarm erwartungsgemäß häufiger UE auf als im Kontrollarm. Die aufgetretenen UE waren mehrheitlich reversibel und gut behandelbar. Der Nachteil in der Verträglichkeit stellt die positiven Effekte hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung des Gesamtüberlebens insgesamt nicht infrage.

In der Gesamtschau zeigt sich für Atezolizumab ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (*tumour cells*, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko (entspricht den Stadien II-IIIa nach UICC 7) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur ZVT Beobachtendes Abwarten zu bewerten?

Der Gemeinsame Bundesausschluss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 23.04.2020 für „erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadium II-IIIa nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie“ folgende ZVT festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten (2).

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT.

Im Zuge des Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet eingeschränkt auf Patient:innen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Es wurden seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA keine neuen Therapieoptionen für diese besondere Patientenpopulation zugelassen oder bewertet. Aus Sicht von Roche gilt somit weiterhin die vom G-BA festgelegte ZVT.

Die Bewertung erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized controlled trial) IMpower010, in der Atezolizumab mit Best supportive care (BSC) verglichen wird, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte.

BSC ist in der Studie IMpower010 für Patient:innen definiert als eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung, Röntgenaufnahmen und/oder Computertomographie (CT)-Scans. Es gibt keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-neoplastische Behandlung, da Patient:innen im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten. Somit entspricht BSC in der Studie IMpower010 der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, die Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Patientenpopulation

Atezolizumab (Tecentriq®) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien) (1). Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patient:innen, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patient:innen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, verfügbar sind.

Intervention

Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab im vorliegenden Indikationsgebiet der adjuvanten Behandlung des NSCLC entsprechend der zugelassenen Dosierung und Anwendung (1). Für die adjuvante Behandlung des NSCLC wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab für die Dauer von einem Jahr, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, fortzuführen. Eine Behandlungsdauer von über einem Jahr wurde nicht untersucht (1).

Für die Nutzenbewertung wurden Studien betrachtet, in denen Atezolizumab gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Am 23.04.2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2020-B-042) (2). In diesem Gespräch wurde vom G-BA anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) (3) bei erwachsenen Patient:innen mit vollständig reseziertem NSCLC Stadium II-IIIa nach adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie folgende ZVT festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten.

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT. BSC in der Studie IMpower010 entspricht, wie im Modul 3A erläutert, der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, einer Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

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

Studientypen

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert galt, wurden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

RCT und systematische Übersichten von RCT werden im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (6) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfo) (3).

Publikationstyp

Voraussetzung für den Einschluss war die Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnissen aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Sprache

Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Studiendauer

Die Studiendauer stellt bei onkologischen Indikationen keine unabhängige Größe dar, weil sie vom Auftreten der Ereignisse abhängt. Daher erfolgt keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv (definiert als Stadien II-IIIa nach UICC7) und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patient:innen < 18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Beobachtendes Abwarten ^b	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Sprache	E7	Keine Einschränkung	
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung	
<p>a: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patient:innen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patient:innen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, verfügbar sind.</p> <p>b: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA (2).</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-

Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 05.12.2019 in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank CENTRAL „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog[®] abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Ein Update der Suchen erfolgte in allen drei Datenbanken am 17.03.2021 sowie am 02.05.2022.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den zwei Blöcken Intervention und Studientyp. In CENTRAL wurde nur nach der Intervention gesucht, eine Einschränkung auf den Studientyp wurde nicht vorgenommen.

Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt (7). Weitere Einschränkungen (z. B. Sprache, Datum) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 02.05.2022 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, sowie über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Das Suchportal der EMA wurde am 02.05.2022 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht. Ergänzend wurde bei der Basissuche nach „Cancer“ und den Registernummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie IMpower010 gesucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Am 31.08.2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 02.05.2022 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern ‚Arzneimittelname‘, ‚Stoffname‘, ‚Indikation (ATC-Code)‘ und ‚Zul. -Nr/Reg.-Nr‘ durchsucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 02.05.2022 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie IMpower010 durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Duplikate bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C1). Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, voneinander abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie IMpower010 erfolgte anhand der Studienprotokolle, des SAP und des klinischen Studienberichts in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Person
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie IMpower010 erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Hierfür wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt (siehe Anhang 4-E). Auf Basis der Angaben in Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie wurden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Populationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Studie IMpower010 definiert, die als relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Folgende Analysepopulationen wurden im Protokoll definiert:

Die ITT-Population der Studie IMpower010 umfasst alle randomisierten Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm)-IIIA (UICC Version 7) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie werden alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, oder in den Kontrollarm randomisiert wurden und dort mindestens eine Studienvisite hatten, herangezogen (SAF-Population).

Die Population für den primären Wirksamkeitsendpunkt laut Protokoll sind die randomisierten Patient:innen im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 1 % der Tumorzellen.

Zusätzlich wird eine Population für die Analyse der sekundären Endpunkte definiert: Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen.

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Im Rahmen der Zulassung wurde die Analysepopulation eingeschränkt.

Die Zulassung von Atezolizumab als Monotherapie erfolgte für erwachsene Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-IIIa (nach UICC 7). Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen sind nicht von der Zulassung umfasst.

Diese Population wird als **Zulassungspopulation** bezeichnet und wird, soweit nicht anders beschrieben, als relevante Population für die Ergebnisdarstellung bei der Wirksamkeit im Dossier herangezogen. Die Datenanalyse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patient:innen

wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung vom IxRS zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie werden alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation herangezogen, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienvisite erfolgt ist. Für die Auswertungen werden die Patient:innen dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“). Diese Population wird im vorliegenden Dossier als **Zulassungspopulation-SAF** berichtet.

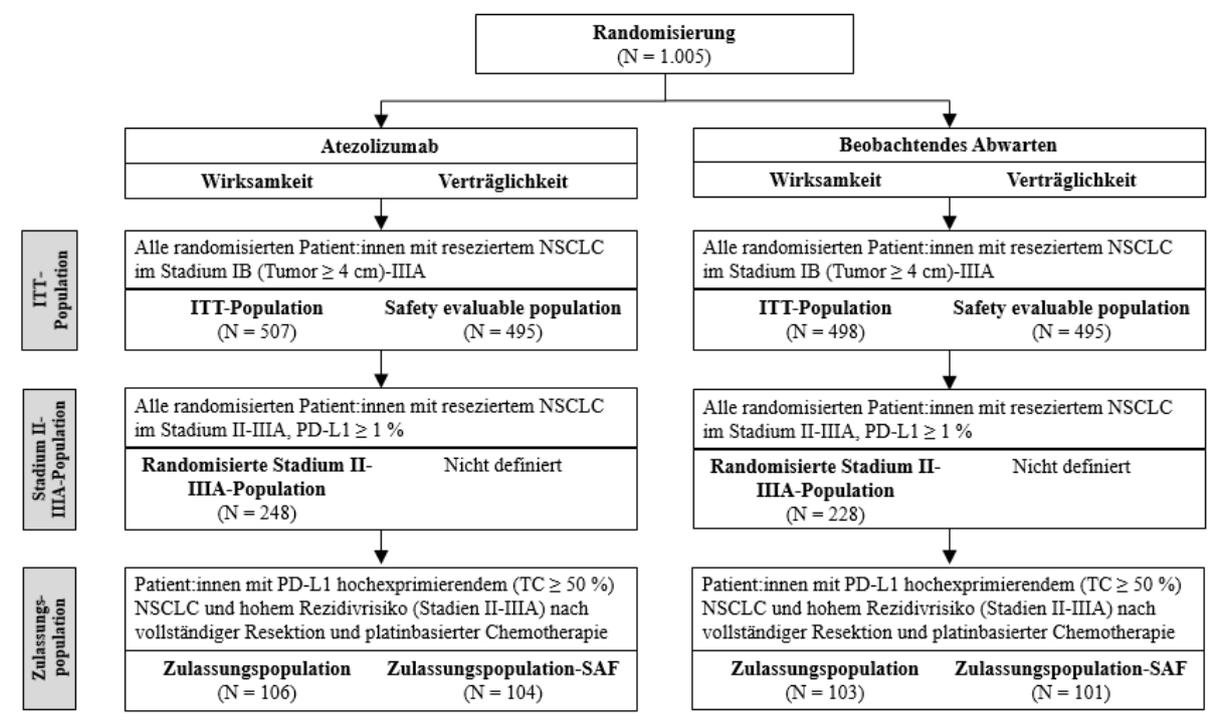


Abbildung 1:Übersicht über die Analysepopulationen

Patientencharakteristika

Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika werden in der Studie IMpower010 erhoben:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter bei Randomisierung⁵
- Altersgruppe bei Randomisierung⁵
- Geschlecht (eCRF); Stratifizierungsfaktor
- Ethnizität
- Geografische Region
- ECOG-PS bei Randomisierung⁵
- Raucherstatus

2) Krankheitscharakteristika

- Tumorhistologie (eCRF); Stratifizierungsfaktor
- Größter Tumordurchmesser
- Lokalisation des Primärtumors
- Krankheitsstadium (eCRF); Stratifizierungsfaktor
- Deskriptor des Primärtumors, pathologische Angabe
- Deskriptor der Lymphknoten, pathologische Angabe
- Deskriptor der Fernmetastasen
- Zeit von der letzten Operation bis erste Behandlung in Rekrutierungsphase
- Zeit von der letzten Operation bis erste Behandlung in Randomisierungsphase
- Mikroskopisch freie Absetzungsränder
- Art der Operation
- Lymphknotenentnahme
- Anzahl der Chemotherapie-Zyklen in der Rekrutierungsphase

⁵ „Bei Randomisierung“ ist definiert als der letzte vorliegende Messwert vor Beginn der Behandlung in der Randomisierungsphase

Patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease-free survival). Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 193 DFS-Ereignissen (geplant 190) in der Population von Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 1\%$ der Tumorzellen am Zulassungsdatenschnitt vom **21. Januar 2021** vollzogen. Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt 21. Januar 2021 für das Krankheitsfreie Überleben als nutzenbewertungsrelevant an.

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Gesamtüberleben. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das Gesamtüberleben wurde gemäß Fallzahlplanung bei 251 Todesfällen (geplant 254) in der ITT-Population am **18. April 2022** (zweiter Datenschnitt) vollzogen. Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 für das Gesamtüberleben als nutzenbewertungsrelevant an.

Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie IMpower010 wurden sowohl für den Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 als auch zum zweiten Datenschnitt am 18. April 2022 ausgewertet. Zur Bewertung der Verträglichkeit sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 als nutzenbewertungsrelevant an, da dieser Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungszeit mehr Information enthält. DFS wurde nicht für den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 erhoben.

Gemäß der aktuellen Verfo des G-BA (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der Verfo des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (3).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten berichtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS, Overall survival)
- Morbidität
 - Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free survival)
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Spezifische Verträglichkeit

Mortalität: Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien der Zulassungsbehörden für onkologische Studien (Definition EMA und Food and Drug Administration [FDA]) (8, 9). Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen. Eine Verlängerung des Lebens der Patient:innen ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie des NSCLC. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieses Endpunkts führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird (8–10). Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer (HR, Hazard Ratio) als auch das mediane Überleben in Monaten dargestellt.

Morbidität: Krankheitsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, bestimmt nach kombinierter Beurteilung durch Prüfärzt:innen mittels radiografischer Daten, Biopsie-Befund (falls verfügbar) und klinischem Status, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.

Für Patient:innen in einer Therapie mit kurativer Absicht – wie der adjuvanten Tumorthherapie des NSCLC nach vollständiger Resektion – ist das essenzielle Therapieziel, die durch verbleibende Tumorzellen verursachten Rezidive und die dadurch bedingten Todesfälle zu verhindern. Für diese Patient:innen stellt das Auftreten eines Rezidivs ein Versagen der Therapie dar und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Sowohl der G-BA als auch die EMA stufen, ausgehend von einem kurativen Therapieansatz in einer adjuvanten Therapiesituation, das Auftreten von Rezidiven als grundsätzlich patientenrelevant ein (2, 9). In mehreren bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde durch den G-BA und das IQWiG die hohe Relevanz von Rezidiven bei der Behandlung früher Tumorerkrankungen bestätigt (11–18).

Das DFS zeigt speziell bei adjuvanten Tumorthapien als patientenrelevanter Endpunkt eine hohe Sensitivität für den Behandlungseffekt, da der kombinierte Endpunkt DFS neben dem Gesamtüberleben zusätzlich krankheitsbedingte Ereignisse wie lokale Rezidive, regionale Rezidive (Befall von regionalen Lymphknoten), Fernmetastasen sowie ein neues primäres NSCLC abbildet (17–19). Daher werden neben der Auswertung des kombinierten Gesamtpunkts DFS sowie der jeweiligen DFS-Einzelkomponenten „Rezidiv“, „neues primäres NSCLC“ und „Tod ohne Rezidiv“ auch die Art der aufgetretenen Rezidive deskriptiv dargestellt.

Verträglichkeit

UE sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 23.1) kodiert (20). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0 (21), dargestellt. Laut Studienprotokoll sollen Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden. In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die von Patient:innen nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar. Zudem sollen die Häufigkeit und Schwere der UE sowie deren Behandelbarkeit im Kontext der Krankheitssituation bewertet werden.

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Analysen ab:

- Patient:innen mit (jeglichem) UE
- Patient:innen mit UE Grad ≥ 3
 - Patient:innen mit UE Grad 3
 - Patient:innen mit UE Grad 4
 - Patient:innen mit UE Grad 5
- Patient:innen mit SUE
- Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE

Die ergänzenden Auswertungen der Verträglichkeit nach Systemorganklasse (SOC, System organ class)/Preferred Term (PT) finden sich im separaten Anhang 4-G .

Die spezifische Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- Patient:innen mit UE von besonderem Interesse (Adverse event of special interest, AESI)

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und 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 (22). Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz essenziell ist.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

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 Geschlecht (männlich, weiblich), Krankheitsstadium (II, IIIA) und Tumorhistologie (plattenepithelial, nicht-plattenepithelial) in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Aufgrund der Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patient:innen, mit hohem Rezidivrisiko (definiert als Stadien II-IIIa nach UICC 7) deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen entfällt der PD-L1-Expressionsstatus und beim Krankheitsstadium das Stadium IB als Stratifikationsfaktor. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts werden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich werden 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 Patient:innen unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte werden 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.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Bei den Subgruppenanalysen mussten zudem mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sein.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Eine Adjustierung erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in

der jeweiligen Schwereklasse verwendet wurde. Demgegenüber zählt der Studienbericht jedes Ereignis grundsätzlich nur in der höchsten Schwereklasse.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, 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 Interaktionsterm berechnet. Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Subgruppenkategorien wie „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen.

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens 10 Patient:innen umfassen und jeweils mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

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

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 verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine relevante Studie zu Atezolizumab 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.

⁷ 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.

⁸ 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 IMpower010 für die Zulassungspopulation wurden Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Für die Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

In der Studie IMpower010 wurde das Krankheitsfreie Überleben sowohl durch Prüfärzt:innen als auch durch eine unabhängige Prüfeinrichtung (IRF, independent review facility) bewertet. Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der Bewertung durch Prüfärzt:innen, die Bewertung durch die IRF dient als Sensitivitätsanalyse.

Das durch die IRF bewertete DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die Beurteilung durch die IRF erfolgte mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR, blinded independent central review) der radiographischen sowie anderer klinischer Daten.

Die BICR-Analysepopulation umfasst alle Patient:innen, für die Bildgebungsdaten bis zum CCOD der Primäranalyse am 21. Januar 2021 verfügbar waren und deren Bewertungen des Krankheitsstatus durch BICR vor der geplanten Analyse abgeschlossen waren. Nur Patient:innen mit vollständigen BICR-Daten, für die alle Bildgebungsdaten vollständig vorlagen, wurden in die Analyse einbezogen (52,6 % der Zulassungspopulation). Aufgrund der geringeren Anzahl an Patient:innen, die in die BICR-Analyse eingeflossen sind, und der damit verbundenen reduzierten Aussagekraft, wird die Auswertung des IRF-bewerteten DFS im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Für das vorliegende Dossier wurden folgende weitere Bewertungen für den Endpunkte DFS als ergänzende Analysen durchgeführt (zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-23): Neben den Ergebnissen des kombinierten Endpunktes (TTE-Analyse) werden auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten ‚Zeit bis zum DFS-Rezidiv‘ und ‚Zeit bis zum Tod jedweder Ursache‘ dargestellt. Außerdem wird die Ereignisrate des kombinierten Endpunktes DFS (DFS-Rate) dargestellt und es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Art der Rezidive.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen im Abschnitt „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Die Hauptanalysen beziehen sich auf

die Zulassungspopulation bzw. Zulassungspopulation-SAF für die Verträglichkeitsendpunkte, und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte (siehe Tabelle 4-32). Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit beziehen sich auf alle UE, UE der NCI CTCAE-Grade 3, 4 und 5, Grad ≥ 3 , SUE sowie zum Therapieabbruch aufgrund von UE.

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 Therapieeffekts von Atezolizumab im Vergleich zur ZVT zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erläutert. Als Subgruppenmerkmale werden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen „Alter bei Randomisierung“, „Geschlecht per eCRF“, „geografische Region“ und „Krankheitsstadium per eCRF“ auf mögliche Effektmodifikationen untersucht. Die Subgruppen EGFR/ALK-Mutationsstatus und PD-L1-Expressionsstatus entfallen aufgrund der Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patient:innen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ein ALK-positives NSCLC haben.

Es ergeben sich folgende Subgruppen für die Zulassungspopulation der Studie IMpower010:

- Alter bei Randomisierung⁹ (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht per eCRF (männlich, weiblich; Stratifizierungsfaktor)
- Geografische Region (Europa und Naher Osten, Asien-Pazifik [inkl. Australien], Nordamerika)
- Krankheitsstadium per eCRF (IIA, IIB, IIIA; Stratifizierungsfaktor)

⁹ „Bei Randomisierung“ ist definiert als der letzte vorliegende Messwert vor Beginn der Behandlung in der Randomisierungsphase

- Ethnizität (kaukasisch, asiatisch, andere, unbekannt)
- Chemotherapieregime vor Randomisierung (Cisplatin/Vinorelbin, Cisplatin/Docetaxel, Cisplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Pemetrexed)
- Tumorhistologie per eCRF (plattenepithelial, nicht-plattenepithelial; Stratifizierungsfaktor)
- Raucherstatus (niemals, aktuell, ehemalig)
- ECOG-PS bei Randomisierung⁹ (0, 1 und 2 kombiniert)
- Lymphknotenbefall (N0, N1, N2)

SGB V Subgruppen

Alter bei Randomisierung

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patient:innen ist die Altersgrenze von 65 Jahren. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung älterer Patient:innen (23, 24). Dies insbesondere, da das mittlere Erkrankungsalter von Patient:innen mit NSCLC in Deutschland im Jahr 2016 70 Jahre für männliche und 69 Jahre für weibliche Patient:innen mit NSCLC betrug (25). Auch nimmt der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation zu und ältere Patient:innen 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 den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „< 65 Jahre“ und „≥ 65 Jahre“. „Bei Randomisierung“ ist definiert als der letzte vorliegende Messwert vor Beginn der Behandlung in der Randomisierungsphase. Alter ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS. Auch nach SGB V stellt diese Altersunterscheidung einen relevanten Subgruppenfaktor im Hinblick auf den Aspekt Verträglichkeit dar (5).

Geschlecht per eCRF

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht „männlich“ oder „weiblich“ und stellt einen präspezifizierten Stratifizierungsfaktor dar. Für Patient:innen mit NSCLC kann aus demografischen Daten seit Ende der 1990er Jahre in Deutschland 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 (25). Neben diesem geschlechtsspezifischen Unterschied liegt auch die 5-Jahresüberlebensrate für männliche Patienten bei 22 % gegenüber 27 % für weibliche Patientinnen mit NSCLC (26). Daher soll gemäß präspezifiziertem Stratifizierungsfaktor untersucht werden, ob das

Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Geschlecht ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS. Auch nach SGB V ist die geschlechtsspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Verträglichkeit (5).

Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus den folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist.

- Es liegen Mortalitätsstudien in der Onkologie vor, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrums- und Ländereffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (27).
- Zentrums- und Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patient:innen) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzt:innen) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (27).
- Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patient:innen) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patient:innen, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, so dass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patient:innen vertreten sind (27).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patient:innen hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (27). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patient:innen pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein Pooling von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (27). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind (27). Im vorliegenden Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region „Europa und Naher Osten“, „Asien-Pazifik (inkl. Australien)“ sowie „Nordamerika“ durchgeführt, da ausschließlich kleine Zentren mit weniger als zehn Patient:innen in mindestens einem Studienarm beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IMpower010, Zulassungspopulation, in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patient:innen in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patient:innen in beiden Armen“

Kategorie	Zentrum			Länder			Regionen		
	n	%	% randomisierte(r) Patient:innen	n	%	% randomisierte(r) Patient:innen	n	%	% randomisierte(r) Patient:innen
< 10	100	100	100	16	84,2	58,4	0	0	0
≥ 10	0	0	0	3	15,8	41,6	3	100	100
Gesamt	100	100	100	19	100	100	3	100	100

n: Anzahl
 Zentren und Länder mit weniger als 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm wurden zur Kategorie „< 10 Patient:innen je Arm“ gerechnet. Zentren und Länder mit mindestens 10 Patient:innen in beiden Studienarmen wurden zur Kategorie „≥ 10 Patient:innen je Arm“ gerechnet.
 Geografische Regionen: Europa und Naher Osten, Asien-Pazifik (inkl. Australien), Nordamerika

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede treffen zu können. Erst auf der Ebene „Region“ hat ein größerer Anteil der Einheiten (d. h. Regionen) mehr als zehn Patient:innen pro Behandlungsarm eingeschlossen. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenanzahl mit jeweils wenigen Patient:innen aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-5).

Die Studie IMpower010 wurde weltweit in den Regionen Europa, Naher Osten, Asien-Pazifik (inkl. Australien) sowie Nordamerika durchgeführt. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität 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-Krankheitsstadium per eCRF

Der Faktor Krankheitsschwere wurde anhand des postoperativen Krankheitsstadiums erfasst. Er wurde anhand des UICC TNM-Klassifikationssystems für maligne Tumoren basierend auf Informationen zu Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung eingestuft und ist die Grundlage für adjuvante Therapieentscheidungen bei NSCLC (28). Daher soll gemäß präspezifiziertem Stratifizierungsfaktor untersucht werden, welchen Einfluss das Krankheitsstadium auf den Behandlungserfolg hat. In der Studie IMpower010 wurden Patient:innen mit NSCLC in den postoperativen Stadien IB – IIIA nach UICC Version 7 eingeschlossen. Die Zulassungspopulation des vorliegenden Dokuments umschloss Patient:innen der Stadien II – IIIA. Für den Faktor Krankheitsstadium wird die Subgruppe mit den folgenden drei Kategorien ausgewertet: „IIA“, „IIB“ und „IIIA“. Das Krankheitsstadium ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS. Gemäß SGB V ist die

Differenzierung nach Krankheitsschwere, hier operationalisiert als Krankheitsstadium ein Subgruppenmerkmal für die Verträglichkeitsbetrachtungen.

Weitere Subgruppen

Ethnizität

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist Ethnizität bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (29, 30). Auch können sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch aus Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten unterscheiden. Für den Faktor Ethnizität wird die Subgruppe mit folgenden vier Kategorien ausgewertet: „kaukasisch“, „asiatisch“, „andere“ und „unbekannt“. Ethnizität ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Chemotherapieregime vor Randomisierung

Während der Randomisierungsphase erhielten die Patient:innen eine von vier cisplatinbasierten Chemotherapie-Optionen. Diese waren vor Studieneinschluss durch Prüfärzt:innen festzulegen. Die Behandlung erfolgte über bis zu vier Zyklen oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, eines Rezidivs oder der Entscheidung der Patient:innen, die Therapie abzubrechen. Folgende Chemotherapieregime konnten vor Studieneinschluss durch Prüfärzt:innen festgelegt werden:

- Cisplatin + Vinorelbin
- Cisplatin + Docetaxel
- Cisplatin + Gemcitabin
- Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie)

Die Chemotherapie-Kombinationspartner Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed entsprechen dem aktuellen Behandlungsstandard für eine adjuvante Behandlung nach R0-Resektion (31, 32). Es gibt jedoch Hinweise aus Studien und Metaanalysen zu Unterschieden in der Wirksamkeit der verschiedenen, in der Studie verwendeten Regime. Subgruppenanalysen können darüber Aufschluss geben, inwieweit die adjuvanten Therapieregime in der Vortherapie zu Effektmodifikationen der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab führen. Chemotherapie vor Randomisierung ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Grundsätzlich empfehlen die Leitlinien alle o. g. Chemotherapie-Kombinationspartner gleichwertig, wobei die größte Evidenz für die Kombination mit Vinorelbin vorliegt, da in den adjuvanten Therapiestudien Vinorelbin als Kombinationspartner von Cisplatin am häufigsten eingesetzt wurde (31–34).

Eine im Jahr 2008 veröffentlichte, gepoolte Analyse der Daten der fünf größten Studien (Big Lung Trial, ALPI, IALT, NCIC JBR. 10, ANITA), die Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation

(LACE)-Metaanalyse mit insgesamt 4.584 Patient:innen, in der eine cisplatinbasierte adjuvante Chemotherapie mit alleiniger Beobachtung verglichen wurde, zeigte bei einer medianen Verlaufsbeobachtungszeit von 5,2 Jahren eine statistisch signifikante Senkung des Sterberisikos (HR [95 %-KI] 0,89 [0,82; 0,96]; $p = 0,005$) für die mit Cisplatin therapierten Patient:innen (35). Der Effekt der Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin war geringfügig besser, verglichen mit den anderen untersuchten Cisplatin-Doubletten aus Vindesin, Vinblastin oder Etoposid und den Triplett-Kombinationen aus Mitomycin C, Ifosfamid oder Vinblastin (Interaktions p -Wert für OS: $P = 0,11$), erreichte aber erst statistische Signifikanz durch das Pooling der anderen Chemotherapie-Kombinationen (Interaktions p -Wert für OS: $P = 0,04$, Post-hoc Analyse). Dieser Effekt wurde in einer im Jahr 2010 veröffentlichten Subgruppenanalyse auf Basis der LACE-Metaanalyse bestätigt (36). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Senkung des Sterberisikos (HR [95 %-KI] LACE-Vinorelbin: 0,80 [0,70; 0,91]; $p < 0,001$) für die mit Cisplatin und Vinorelbin therapierten Patient:innen (HR [95 %-KI] LACE-other: 0,95 [0,86; 1,05]; $p = 0,33$).

Tumorhistologie per eCRF

Tumorhistologie bei Erstdiagnose war ein präspezifizierter Stratifizierungsfaktor. Gemäß deutscher und internationaler Leitlinien wird das NSCLC gemäß der vorliegenden Histologie klassifiziert (31–34). Dies ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Vorgehensweisen und auch in prognostischer Hinsicht relevant (34). Die Subgruppe Tumorhistologie wurde mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „plattenepithelial“ und „nicht-plattenepithelial“. Die Tumorhistologie ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

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 (31–34). 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. Ehemalige Raucher hatten der Untersuchung zufolge ein 7,5-fach höheres Risiko (37). Gemäß der oben dargestellten Risiko-Struktur wurden die Patient:innen in der Studie IMpower010 vordefiniert unterteilt in „niemals“, „aktuell“ und „ehemalig“. Der Raucherstatus ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

ECOG-PS bei Randomisierung

Der ECOG-PS bei Randomisierung beschreibt die symptombezogene Einschränkung der körperlichen Aktivität und der Fähigkeit zur Selbstversorgung bei Patient:innen mit malignen Erkrankungen. „Bei Randomisierung“ ist definiert als der letzte vorliegende Messwert vor Beginn der Behandlung in der Randomisierungsphase. Beim Lungenkarzinom gilt der ECOG-PS darüber hinaus als prognostischer Faktor (28, 38). Die Studie IMpower010 schloss, entsprechend der Leitlinienempfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie, Patient:innen mit ECOG-PS 0 oder ECOG-PS 1 ein (39). ECOG-PS 0-Patient:innen zeigen keine oder nur

geringe Krankheitszeichen und sind ohne Einschränkungen körperlich normal aktiv. Patient:innen mit ECOG-PS 1 zeigen leichte Einschränkungen ihrer körperlichen Aktivitäten durch Krankheitszeichen, können aber leichtere Arbeiten bewältigen und zum Beispiel auch ambulant therapiert werden (40). Für den Faktor Krankheitsschwere wird die Subgruppe ECOG-PS mit folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „0“ und „1 und 2 kombiniert“. Beim Übergang von der Rekrutierungs- in die Randomisierungsphase verschlechterte sich der Zustand einer/s Patient:in der Zulassungspopulation (0,5 %), weshalb trotz der Einschlusskriterien auch Patient:innen mit einem ECOG-PS von 2 in der Studie eingeschlossen waren. ECOG-PS ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Lymphknotenbefall

Zur Wahl eines Therapiekonzeptes bei NSCLC ist neben der genauen Beschreibung der Größe und Ausbreitung des Primärtumors der Ausbreitungsgrad des Befalls umliegender Lymphknoten von zentraler Bedeutung und in den Leitlinien wird eine Abklärung durch bildgebende Diagnostik empfohlen (1, 6, 14, 15).

In den Stadien I-III des NSCLC ist die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lungen beschränkt. Es wird zwischen keinem Lymphknotenbefall (N0-Deskriptor) und einem intrapulmonalen bzw. gleichseitigen lokalen Lymphknotenbefall (N1-Deskriptor) sowie einem gleichseitigen mediastinalen bzw. subcarinalen Lymphknotenbefall (N2-Deskriptor) unterschieden (41). Die Prognose des Gesamtüberlebens verschlechtert sich mit größerer Ausbreitung des Lymphknotenbefalls. Eine Auswertung von 399 Patient:innen mit reseziertem NSCLC zeigte eine krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 81,7 % für Tumore mit N0-Deskriptor, 50,9 % für Tumore mit N1-Deskriptor und 24,4 % für Tumore mit N2-Deskriptor (42). Die Subgruppe „Lymphknotenbefall“ wurde mit den folgenden drei Kategorien ausgewertet: „N0“, „N1“ und „N2“. Der Lymphknotenbefall ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

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 flossen die von Roche als patientenrelevant erachteten Endpunkte ein.

Es erfolgte die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz.

ad a)

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

ad b)

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

IMpower010	Mortalität/ Morbidität	Verträglichkeit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	2	7	9
Anzahl der Subgruppen	10	4	-
Anzahl maximal durchführbarer Subgruppenanalysen	20	28	48
Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen ^a	12	6	18
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	0,6	0,3	0,9
a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patient:innen 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.			

Damit ergeben sich insgesamt 18 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 $k =$ Anzahl der Vergleiche) einem Niveau von 60,3 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über 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 Patient:innen 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, werden 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.

Die überzufälligen häufigen Interaktionen können in vielen Fällen durch medizinisch-biologische Zusammenhänge erklärt 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. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

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

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

Da ein direkter Vergleich von Atezolizumab gegenüber der ZVT vorliegt, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleiches verzichtet. In die entsprechenden Abschnitte wird „nicht zutreffend“ eingetragen.

¹⁵ 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.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMpower010 (GO29527) NCT02486718 JapicCTI-163144 EudraCT 2014-003205-15	ja	ja	laufend	Beginn: 02/2016 Geplant bis: 12/2027	<u>Arm A:</u> Atezolizumab <u>Arm B:</u> Best Supportive Care (Beobachtendes Abwarten)
IMpower030 (GO40241) NCT03456063 EudraCT 2017-002857-12	nein	ja	laufend	Beginn: 04/2018 Geplant bis: 11/2024	<u>Arm A:</u> <i>Neoadjuvant</i> Atezolizumab + Platin-basierte Chemotherapie <i>Adjuvant</i> Atezolizumab <u>Arm B:</u> <i>Neoadjuvant</i> Placebo + Platin-basierte Chemotherapie <i>Adjuvant</i> Best Supportive Care
CATHAYA (YO41867) NCT04611776	nein	ja	abgebrochen	Geplanter Beginn: 07/2021 Geplant bis: 01/2026	<u>Arm A</u> <i>Induktionsphase</i> Atezolizumab + Platin-Doublette <i>Erhaltungsphase</i> Atezolizumab <u>Arm B:</u> <i>Induktionsphase</i> Placebo + Platin-Doublette <i>Erhaltungsphase</i> Placebo
GO41836 NCT04267237 EudraCT 2019-003449-14	nein	ja	abgebrochen	Geplanter Beginn: 03/2021 Geplant bis: 09/2025	<u>Arm A:</u> Atezolizumab <u>Arm B:</u> Atezolizumab + RO7198457

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MO43576 NCT05171777 EudraCT 2021-004067-28	nein	ja	laufend	Beginn: 04/2022 Geplant bis: 12/2023	<u>Arm A:</u> Atezolizumab subkutan gefolgt von Atezolizumab intravenös <u>Arm B:</u> Atezolizumab intravenös gefolgt von Atezolizumab subkutan

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 der Tabelle 4-7 haben den Stand zum 02.05.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMpower030 (GO40241) NCT03456063 EudraCT 2017-002857-12	Keine Ergebnisse
CATHAYA (YO41867) NCT04611776	Studie wurde abgebrochen, nachdem kein Patient:in rekrutiert worden ist.
GO41836 NCT04267237 EudraCT 2019-003449-14	Studie wurde abgebrochen, nachdem kein Patient:in rekrutiert worden ist.
MO43576 NCT05171777 EudraCT 2021-004067-28	Falsche ZVT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

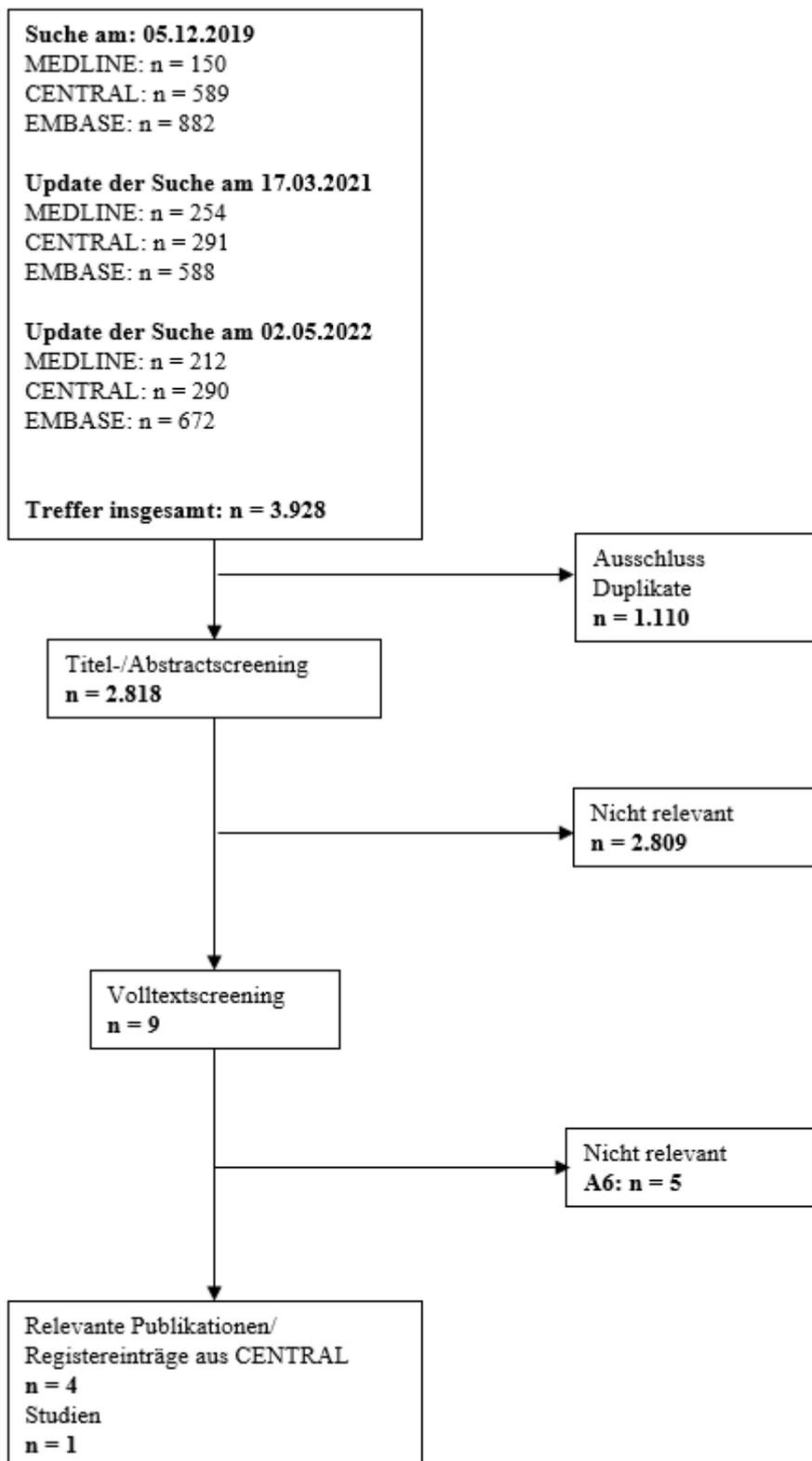


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit Atezolizumab als Monotherapie im Anwendungsgebiet wurde am 05.12.2019 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Ein Update der Suche erfolgte am 17.03.2021 und am 02.05.2022. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 3.928 Treffer. Nach Ausschluss von 1.110 Duplikaten wurden die verbliebenen 2.818 Treffer einem Screeningprozess (siehe 4.2.3.5) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden.

Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuften Dokumente wurden 9 Artikel anhand der Volltexte beurteilt und 4 davon als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Registereinträge/Publikation & Erratum zur Studie IMpower010 (43–46).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMpower010	Clinicaltrials.gov: (47) ICTRP: (48, 49) EU-CTR: (50)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Informationen in der Tabelle 4-9 haben den Stand zum 02.05.2022 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP).

Die Recherche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP wurde am 02.05.2022 durchgeführt.

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden (47–50). Dabei handelt es sich um die Zulassungsstudie IMpower010.

Über das Suchportal der EMA oder über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 02.05.2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
IMpower010	Nicht zutreffend.	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Informationen in der Tabelle 4-10 haben den Stand zum 02.05.2022.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 02.05.2022 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie IMpower010.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
IMpower010	ja	ja	nein	ja (51)	ja (43, 44, 47–50)	ja (45, 46)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMpower010	Phase III, RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (≥4cm)-IIIA* nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie	<p>Arm A: Atezolizumab (n = 507)</p> <p>Arm B: Beobachtendes Abwarten (n = 498)</p> <p>Zulassungspopulation: Patient:innen mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko (Stadium II-IIIa*) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie</p> <p>Arm A: N = 106</p> <p>Arm B: N = 103</p>	<p>Laufend, Patient:innenrekrutierung beendet.</p> <p>Randomisierung erster Patient:in: 26. Februar 2016</p> <p>Randomisierung letzter Patient:in: 16. Januar 2019</p> <p>Datenschnitt vom 21. Januar 2021 (Zulassungsdatenschnitt) (konfirmatorische DFS-Analyse)</p> <p>Datenschnitt vom 18. April 2022 (zweiter Datenschnitt) (Analyse OS und Verträglichkeit)</p>	<p>Beginn 31. Oktober 2015- noch laufend</p> <p>204 Zentren in 21 Ländern</p> <p><u>Europa und Naher Osten:</u> Russische Föderation 153 Patient:innen (14 Zentren); Ukraine 131 (10); Spanien 94 (21); Deutschland 75 (19); Frankreich 55 (11); Italien 46 (13); Ungarn 45 (4); Portugal 13 (4); Polen 11 (2); Israel 10 (5); Vereinigtes Königreich 8 (3); Niederlande 6 (3); Rumänien 4 (1)</p> <p><u>Asien-Pazifik:</u> Japan 117 (23); China 75 (11); Taiwan 34 (8); Republik Korea 5 (1); Australien 2 (1); Hongkong 2 (1)</p> <p><u>Nordamerika:</u> Vereinigte Staaten von Amerika 112 (47); Kanada 7 (2)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> DFS (Prüfärzt:innen-basiert) Hierarchisches Test-Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DFS im Stadium II-IIIa mit PD-L1 ≥1 % (SP263) - DFS im Stadium II-IIIa, - DFS in der ITT <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OS - DFS-Rate nach 3 Jahren und 5 Jahren - DFS PD-L1 TC ≥ 50 % (SP263) Stadium II-IIIa-Subpopulation <p><u>Verträglichkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - UE - Immunogenität
* nach UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage						

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

Studie	Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten (Vergleichsarm)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
IMpower010	Randomisierungsphase Behandlung in 21-tägigen Zyklen Tag 1 <u>Atezolizumab</u> 1.200 mg i.v.	Randomisierungsphase Visiten in 21-tägigen Zyklen <u>Beobachtendes Abwarten*</u> (BSC)	Rekrutierungsphase: Behandlung in 21-tägigen Zyklen <i>Plattenepithelial/nicht-plattenepithelial:</i> Tag 1: <u>Cisplatin</u> 75 mg/m ² i.v. gefolgt von <u>Vinorelbin</u> 30 mg/m ² i.v. Tag 8: <u>Vinorelbin</u> 30 mg/m ² bis zu 4 Zyklen oder Tag 1: <u>Cisplatin</u> 75 mg/m ² i.v. gefolgt von <u>Docetaxel</u> 75 mg/m ² i.v. bis zu 4 Zyklen oder Tag 1: <u>Cisplatin</u> 75 mg/m ² i.v. gefolgt von <u>Gemcitabin</u> 1.250 mg/m ² i.v. Tag 8: <u>Gemcitabin</u> 1.250 mg/m ² i.v. bis zu 4 Zyklen oder <i>Nicht-plattenepithelial:</i> Tag 1: <u>Cisplatin</u> 75 mg/m ² i.v. gefolgt von <u>Pemetrexed</u> 500 mg/m ² i.v.
<p>Das für die Rekrutierungsphase geplante Chemotherapie regime war durch Prüfer:innen vor Studieneinschluss festzulegen. Vor der Verabreichung von Docetaxel sollten die Patient:innen Steroide als Prämedikation erhalten. Vor der Verabreichung von Pemetrexed sollten die Patient:innen Steroide, Folsäure und Vitamin B12 als Prämedikation erhalten. Dosis-Anpassungen der Chemotherapie während der Rekrutierungsphase waren zulässig. Die Behandlung erfolgte über bis zu 4 Zyklen oder bis zum Auftritt einer inakzeptablen Toxizität, eines Rezidivs oder der Entscheidung der Patient:innen, die Therapie abzubrechen.</p> <p>Vor Erhalt der ersten Atezolizumab-Dosis war keine Prämedikation erlaubt. Ab Zyklus ≥ 2 war auf Anweisung des behandelnden Arzt:in eine Prämedikation mit Antihistaminen möglich. Eine Dosisanpassung von Atezolizumab war nicht zulässig. Die Behandlung mit Atezolizumab erfolgte über 16 Zyklen.</p> <p>* BSC in der Studie IMpower010 ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet definiert als eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung durch Röntgenaufnahmen und/oder CT-Bildgebung. Es gibt keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-neoplastische Behandlung, da Patient:innen im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten. BSC in der Studie IMpower010 entspricht somit der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.</p>			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patient:innen zu Studienbeginn aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
Alter bei Randomisierung* (in Jahren)			
n	106	103	209
Mittelwert (SD)	60,9 (8,5)	61,2 (8,8)	61,1 (8,7)
Median	62	62	62
Min – Max	34 – 77	36 – 84	34 – 84
Altersgruppe bei Randomisierung* (Anzahl %)			
n	106	103	209
< 65	65 (61,3)	62 (60,2)	127 (60,8)
≥ 65	41 (38,7)	41 (39,8)	82 (39,2)
Geschlecht per eCRF (Anzahl %)			
n	106	103	209
Männlich	84 (79,2)	73 (70,9)	157 (75,1)
Weiblich	22 (20,8)	30 (29,1)	52 (24,9)
Ethnizität (Anzahl %)			
n	106	103	209
Asiatisch	31 (29,2)	24 (23,3)	55 (26,3)
Kaukasisch	71 (67,0)	77 (74,8)	148 (70,8)
Weitere	2 (1,9)	0 (0)	2 (1,0)
Unbekannt	2 (1,9)	2 (1,9)	4 (1,9)
Geografische Region			
n	106	103	209
Asien-Pazifik (inkl. Australien)	30 (28,3)	24 (23,3)	54 (25,8)
Europa und Naher Osten	66 (62,3)	68 (66,0)	134 (64,1)
Nordamerika	10 (9,4)	11 (10,7)	21 (10,0)
ECOG-PS bei Randomisierung* (Anzahl %)			
n	106	103	209
0	66 (62,3)	53 (51,5)	119 (56,9)
1	40 (37,7)	49 (47,6)	89 (42,6)
2	0 (0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Raucherstatus (Anzahl %)			
n	106	103	209
Niemals	11 (10,4)	10 (9,7)	21 (10,0)
Aktuell	16 (15,1)	21 (20,4)	37 (17,7)
Ehemalig	79 (74,5)	72 (69,9)	151 (72,2)

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
Tumorhistologie per eCRF			
n	106	103	209
Plattenepithelial	47 (44,3)	45 (43,7)	92 (44,0)
Nicht-plattenepithelial	59 (55,7)	58 (56,3)	117 (56,0)
Größter Tumordurchmesser (in cm)			
n	106	103	209
Mittelwert (SD)	4,56 (2,38)	4,77 (2,55)	4,67 (2,46)
Median	4,1	4,2	4,2
Min – Max	1,0 – 13,5	1,0 – 12,5	1,0 – 13,5
Lokalisation des Primärtumors (Anzahl [%])			
n	106	103	209
Links	48 (45,3)	41 (39,8)	89 (42,6)
Rechts	58 (54,7)	62 (60,2)	120 (57,4)
Krankheitsstadium per eCRF (Anzahl [%])			
n	106	103	209
IIA	31 (29,2)	33 (32,0)	64 (30,6)
IIB	27 (25,5)	15 (14,6)	42 (20,1)
IIIA	48 (45,3)	55 (53,4)	103 (49,3)
Deskriptor des Primärtumors, pathologische Angabe (Anzahl [%])			
n	106	103	209
T1a	11 (10,4)	11 (10,7)	22 (10,5)
T1b	14 (13,2)	5 (4,9)	19 (9,1)
T2a	27 (25,5)	37 (35,9)	64 (30,6)
T2b	15 (14,2)	18 (17,5)	33 (15,8)
T3	35 (33,0)	25 (24,3)	60 (28,7)
T4	4 (3,8)	6 (5,8)	10 (4,8)
TX	0 (0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Deskriptor der Lymphknoten, pathologische Angabe (Anzahl [%])			
n	106	103	209
N0	30 (28,3)	20 (19,4)	50 (23,9)
N1	39 (36,8)	43 (41,7)	82 (39,2)
N2	37 (34,9)	40 (38,8)	77 (36,8)
Deskriptor der Fernmetastasen (Anzahl [%])			
n	106	103	209
M0	106 (100)	103 (100)	209 (100)

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
Zeit von der letzten Operation bis erste Behandlung in Rekrutierungsphase (in Monaten)			
n	106	103	209
Mittelwert (SD)	1,88 (0,55)	1,76 (0,50)	1,82 (0,53)
Median	1,81	1,68	1,74
Min – Max	1,0 – 4,0	0,8 – 3,0	0,8 – 4,0
≤ 60 Tage	68 (64,2)	68 (66,0)	136 (65,1)
> 60 Tage	38 (35,8)	35 (34,0)	73 (34,9)
Zeit von der letzten Operation bis erste Behandlung in Randomisierungsphase (in Monaten)			
n	104	101	205
Mittelwert (SD)	5,28 (0,78)	4,95 (0,92)	5,12 (0,86)
Median	5,22	5,03	5,13
Min – Max	3,5 – 7,7	2,3 – 7,2	2,3 – 7,7
Mikroskopisch freie Absetzungsränder (Anzahl [%])			
n	106	103	209
ja	106 (100)	103 (100)	209 (100)
Art der Operation[#] (Anzahl [%])			
n	106	103	209
Lobektomie	76 (71,7)	74 (71,8)	150 (71,8)
Sleeve-Lobektomie	2 (1,9)	1 (1,0)	3 (1,4)
Bilobektomie	7 (6,6)	7 (6,8)	14 (6,7)
Pneumonektomie	20 (18,9)	20 (19,4)	40 (19,1)
Sonstige	2 (1,9)	2 (1,9)	4 (1,9)
Lymphknotenentnahme[#] (Anzahl [%])			
n	106	103	209
systematisch	88 (83,0)	84 (81,6)	172 (82,3)
selektiv	18 (17,0)	20 (19,4)	38 (18,2)
nein	1 (0,9)	2 (1,9)	3 (1,4)
Anzahl der Chemotherapie-Zyklen in der Rekrutierungsphase			
Cisplatin n (%)	106 (100)	103 (100)	209 (100)
Anzahl Patient:innen mit 4 Zyklen (%)	92 (86,8)	84 (81,6)	176 (84,2)
Docetaxel n (%)	13 (12,3)	19 (18,4)	32 (15,3)
Anzahl Patient:innen mit 4 Zyklen (%)	13 (100)	17 (89,5)	30 (93,8)
Gemcitabin n (%)	20 (18,9)	16 (15,5)	36 (17,2)
Anzahl Patient:innen mit 4 Zyklen (%)	18 (90,0)	10 (62,5)	28 (77,8)
Pemetrexed n (%)	29 (27,4)	32 (31,1)	61 (29,2)
Anzahl Patient:innen mit 4 Zyklen (%)	27 (93,1)	27 (84,4)	54 (88,5)
Vinorelbil n (%)	44 (41,5)	36 (35,0)	80 (38,3)
Anzahl Patient:innen mit 4 Zyklen (%)	34 (77,3)	31 (86,1)	65 (81,3)

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
* entspricht dem letzten erhobenen Wert vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation in der Randomisierungsphase # Doppelnennungen enthalten			

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

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

IMpower010

Design der Studie

Die Studie IMpower010 ist eine offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Primäres Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten bei Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm)-IIIA (UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage) nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie. Die Teilnehmer:innen der Studie mussten sich 4 – 12 Wochen vor Studienbeginn einer Komplettresektion ihres NSCLC unterzogen haben und für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sein. Zudem durften Teilnehmer:innen der Studie innerhalb der letzten 5 Jahre keine systemischen Krebstherapien erhalten haben (Chemotherapie, Hormontherapie).

Die Phase III-Studie IMpower010 ist getrennt in eine Rekrutierungs-, eine Randomisierungs- sowie eine Nachbeobachtungsphase. Sowohl der Rekrutierungs- als auch der Randomisierungsphase ging ein Patient:innen-Screening voraus. Das Screening der Rekrutierungsphase wurde innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Rekrutierungsphase durchgeführt.

Rekrutierungsphase: Patient:innen, die für eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie in Frage kamen, wurden für bis zu vier Zyklen (etwa 12 Wochen) oder bis zum Auftreten von

inakzeptabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis früher auftrat, mit einem von vier cisplatinbasierten Chemotherapieregimen nach prüfärztlicher Wahl behandelt.

Randomisierungsphase: Innerhalb von 3 bis 8 Wochen nach Abschluss der letzten Dosis Chemotherapie wurden die Patient:innen in einem weiteren Screening auf Eignung zur weiteren Studienteilnahme untersucht und nachfolgend randomisiert. In der Randomisierungsphase erhielten die Patient:innen für insgesamt 16 Zyklen entweder Atezolizumab im Atezolizumab-Arm oder 16 Visiten im Kontrollarm.

Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up): Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation bzw. der Visiten im Kontrollarm wurden alle Patient:innen weiter beobachtet. Die mediane Dauer des Survival Follow-up der Gesamtstudienpopulation zum Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 betrug im Atezolizumab-Arm 32,0 Monate und im Kontrollarm 32,3 Monate.

In der Rekrutierungsphase wurden 1.600 erwachsene Patient:innen mit NSCLC auf Eignung zum Studieneinschluss untersucht und 1.280 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 320 Patient:innen wurden durch das Screening zu Beginn der Rekrutierungsphase ausgeschlossen. Von den in die Studie eingeschlossenen 1.280 Patient:innen erhielten 1.269 Patient:innen ein cisplatinbasiertes Chemotherapieregime, entsprechend der prüfärztlichen Entscheidung (Cisplatin plus entweder Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed).

Die Randomisierungsphase begann, nachdem die Patient:innen ihre adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie (bis zu 4 Zyklen) abgeschlossen hatten und die für die Randomisierung geltenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Zwischen Studieneinschluss und Randomisierungen kam es in 275 Fällen zu einem Studienabbruch. Die häufigsten Gründe hierfür waren ein Widerruf des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie und die Tumorprogression.

In der Randomisierungsphase wurden 1.005 Patient:innen in insgesamt 204 Studienzentren verteilt auf 21 Ländern randomisiert. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab- (n = 507) bzw. den Kontrollarm (n = 498), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expressionsstatus. Der PD-L1-Test SP142 wurde für die Stratifikation nach PD-L1-Expressionsstatus verwendet. Um der Entwicklung der Anwendung der PD-L1-Tests und der Evidenzlage zu entsprechen, wurde im Verlauf der Studie der PD-L1-Test SP263 aufgenommen und die Analyse der Endpunkte basierend auf SP263 geplant. Der Wechsel in den Atezolizumab-Arm war nicht erlaubt. Der/die erste Patient:in wurde am 26. Februar 2016 randomisiert und der/die letzte Patient:in am 16. Januar 2019.

Insgesamt wurden 990 Patient:innen mit der Studienmedikation behandelt, jeweils 495 Patient:innen im Atezolizumab-Arm und im Kontrollarm. Patient:innen im Atezolizumab-Arm erhielten Atezolizumab für insgesamt 16 Zyklen. Patient:innen im Kontrollarm erhielten

während der Randomisierungsphase lediglich 16 Visiten und keine weitere Behandlung und wurden beginnend an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für ein Jahr kontinuierlich beobachtet (Beobachtungsphase), gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up).

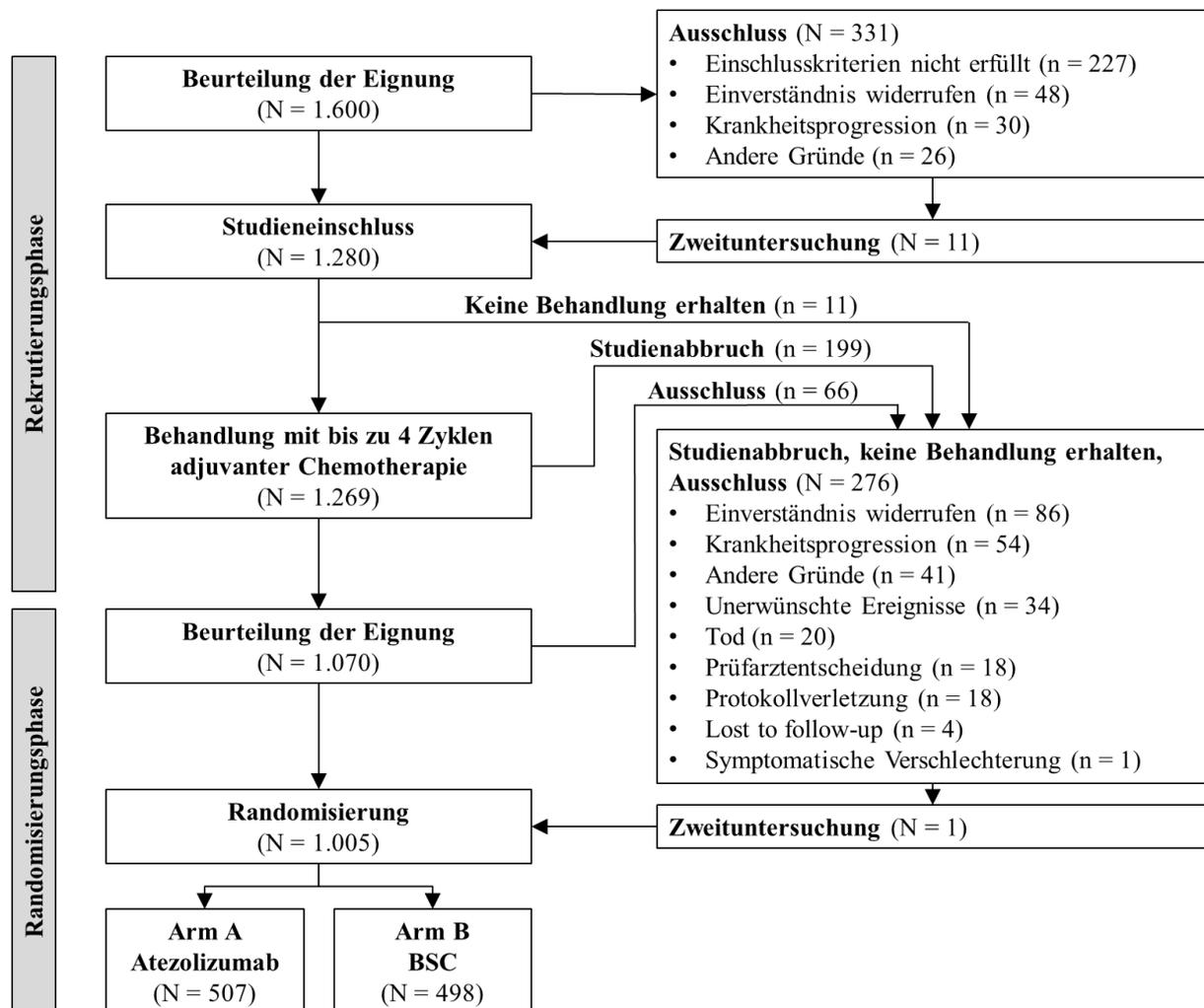
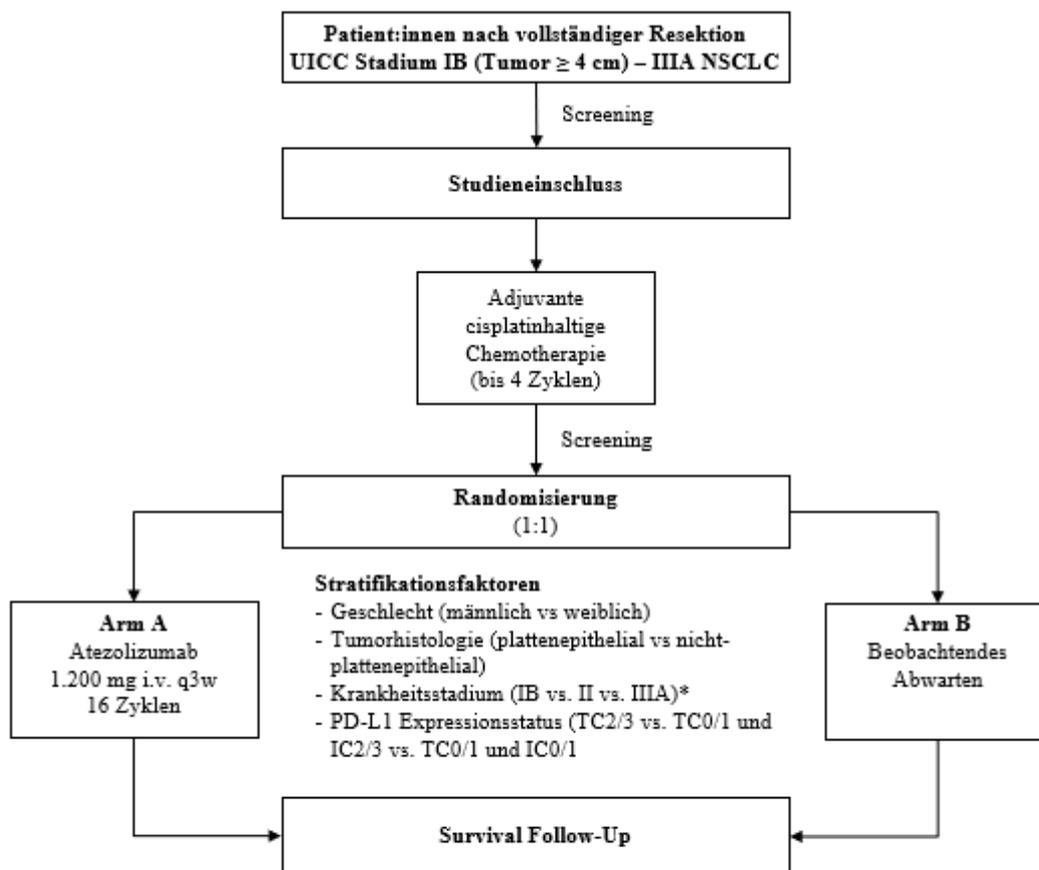


Abbildung 3: Übersicht der Studienphasen in RCT IMpower010



*nach UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage

Die Patienten erhalten bis zu vier 21-tägige Zyklen Cisplatin-haltige Chemotherapie oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, eines Rezidivs oder der Entscheidung des Patienten, die Therapie abzubrechen.
 IC: Tumorfiltrierende Immunzellen; i.v.: intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; q3w: dreiwöchentlich; TC: Tumorzellen

Abbildung 4: Design der Studie IMpower010

Studienmedikation

Vorbehandlung

Sobald die Patient:innen in der Rekrutierungsphase auf Eignung zum Studieneinschluss untersucht wurden, wählten Prüffärzt:innen individuell für die Patient:innen eines von vier cisplatinbasierten Chemotherapieregimen:

- *Cisplatin gefolgt von Vinorelbin*

Cisplatin wurde an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² über einen Zeitraum von 60 Minuten (oder gemäß institutioneller Standards über maximal vier Stunden) als intravenöse Infusion gegeben. Vinorelbin wurde in einer Dosierung von 30 mg/m² über 6 – 10 Minuten als Bolusinjektion an Tag 1 im Anschluss an Cisplatin und an Tag 8 verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug bis zu vier Zyklen.

- *Cisplatin gefolgt von Docetaxel*

Cisplatin wurde an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² über einen Zeitraum von 60 Minuten als intravenöse Infusion gegeben. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² über 60 Minuten als intravenöse Infusion an Tag 1 im Anschluss an Cisplatin verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug bis zu vier Zyklen.

- *Cisplatin gefolgt von Gemcitabin*

Cisplatin wurde an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² über einen Zeitraum von 60 Minuten als intravenöse Infusion gegeben. Gemcitabin wurde in einer Dosierung von 1.250 mg/m² an Tag 1 im Anschluss an Cisplatin und an Tag 8 über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug bis zu vier Zyklen.

- *Cisplatin gefolgt von Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepitheliale NSCLC)*

Cisplatin wurde an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² über einen Zeitraum von 60 Minuten als intravenöse Infusion gegeben. Pemetrexed wurde in einer Dosierung von 500 mg/m² an Tag 1 im Anschluss an Cisplatin über einen Zeitraum von 10 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug bis zu vier Zyklen.

Die Behandlung mit den Chemotherapieregimen erfolgte für bis zu vier Zyklen oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, eines Rezidivs oder dem Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Patient:innen.

Atezolizumab

Patient:innen im Atezolizumab-Arm erhielten an Tag 1 in einem 21-tägigen Zyklus 1.200 mg Atezolizumab über 16 Zyklen. Eine Dosisreduktion von Atezolizumab war in dieser Studie nicht erlaubt, jedoch konnte die Behandlung mit Atezolizumab vorübergehend unterbrochen werden, wenn bei Patient:innen eine inakzeptable Toxizität auftrat. Wenn zur Behandlung der Toxizität Kortikosteroide eingesetzt wurden, mussten diese über mindestens einen Monat auf ≤ 10 mg/Tag oral Prednison (oder Äquivalent) reduziert werden, bevor die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt werden konnte. Wenn Atezolizumab für mehr als 105 Tage nach Auftreten des Ereignisses zurückgehalten wurde, musste die Behandlung mit Atezolizumab abgebrochen werden. Die Atezolizumab-Therapie konnte jedoch für mehr als 105 Tage unterbrochen werden, um Patient:innen das Ausschleichen von Kortikosteroiden zu ermöglichen. Ebenso konnte die Therapie mit Atezolizumab nach Zustimmung des medizinischen Monitors auch nach mehr als 105 Tagen wiederaufgenommen werden, wenn aus medizinischer Sicht eine Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nutzen der Therapie für den bzw. die Patient:in bestand. Mit der Zustimmung des medizinischen Monitors konnte die Behandlung mit Atezolizumab auch aus anderen Gründen als einer Toxizität (z. B. chirurgische Eingriffe) ausgesetzt werden. In diesem Fall bestimmten Prüffärzt:innen in Abstimmung mit dem medizinischen Monitor die akzeptable Dauer der Behandlungsunterbrechung.

Beobachtendes Abwarten

Patient:innen im Kontrollarm mit Beobachtendem Abwarten erhielten keine im Protokoll definierte Studienmedikation.

BSC in der Studie IMpower010 ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet definiert als eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung durch Röntgenaufnahmen und/oder CT-Scans. Die Patient:innen haben keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-neoplastische Behandlung erhalten, sondern allgemein bestmögliche supportive Maßnahmen. BSC in der Studie IMpower010 entspricht somit der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

Studienziel und Endpunkte

Das primäre Studienziel ist die Bewertung der Wirksamkeit der Atezolizumab-Monotherapie im Vergleich zu BSC (Beobachtendem Abwarten) anhand des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben (Stadium II-IIIa mit PD-L1 ≥ 1 % (SP263)).

Sekundäre Endpunkte sind:

- Gesamtüberleben
- Krankheitsfreie Überlebensrate nach 3 bzw. 5 Jahren
- DFS in Stadium II-IIIa mit PD-L1 ≥ 50 % TC (SP263)

- Verträglichkeit

Datenschnitte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das DFS. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 193 DFS-Ereignissen (geplant 190) in der Population von Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 1\%$ der Tumorzellen am Zulassungsdatenschnitt vom **21. Januar 2021** vollzogen. Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt 21. Januar 2021 für das Krankheitsfreie Überleben als nutzenbewertungsrelevant an.

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Gesamtüberleben. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das Gesamtüberleben wurde gemäß Fallzahlplanung bei 251 Todesfällen (geplant 254) in der ITT-Population am zweiten Datenschnitt vom **18. April 2022** vollzogen. Daher sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 für das Gesamtüberleben als nutzenbewertungsrelevant an.

Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie IMpower010 wurden sowohl für den Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 als auch zum zweiten Datenschnitt am 18. April 2022 ausgewertet. Zur Bewertung der Verträglichkeit sieht Roche den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 als nutzenbewertungsrelevant an, da dieser Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungszeit mehr Information enthält. DFS wurde nicht für den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 erhoben.

Tabelle 4-15: Überblick über die im Dossier im Abschnitt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der RCT IMpower010, Zulassungspopulation

Studie	Endpunkte		
	Krankheitsfreies Überleben	Gesamtüberleben	Verträglichkeitsendpunkte*
IMpower010	21.01.2021	21.01.2021 18.04.2022	21.01.2021** 18.04.2022

*Zulassungspopulation-SAF **dargestellt im separaten Anhang 4-G, fett dargestellte Datenschnitte sind nutzenbewertungsrelevant, nicht fett dargestellte Datenschnitte werden im Dossier ergänzend dargestellt

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Die Zulassung von Atezolizumab als Monotherapie erfolgte für erwachsene Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den

Stadien II-IIIa (nach UICC 7). Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen sind nicht von der Zulassung umfasst.

Diese Population wird als **Zulassungspopulation** bezeichnet und wird, soweit nicht anders beschrieben, als relevante Population für die Ergebnisdarstellung bei der Wirksamkeit im Dossier herangezogen. Die Datenanalyse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patient:innen wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung vom IxRS zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie werden alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation herangezogen, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienvisite erfolgt ist. Für die Auswertungen werden die Patient:innen dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“). Diese Population wird im vorliegenden Dossier als **Zulassungspopulation-SAF** berichtet.

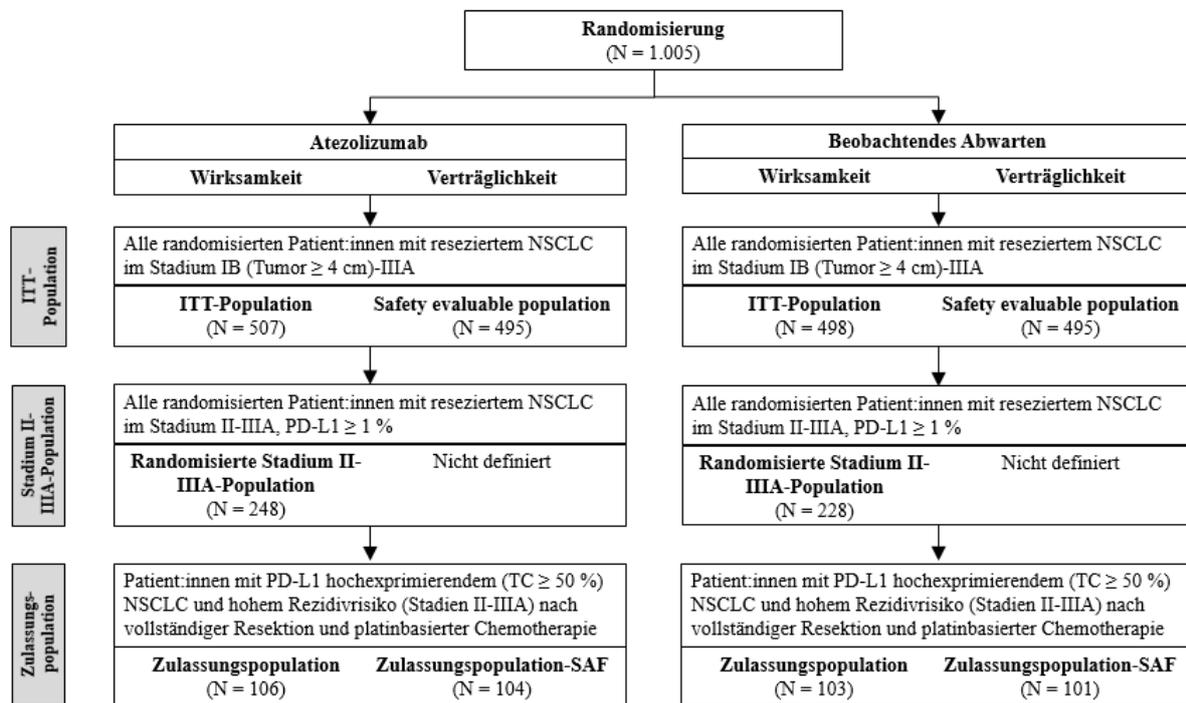


Abbildung 5: Übersicht über die Analysepopulationen in RCT IMpower010

Weitere Populationen werden im Anhang 4-E beschrieben.

Charakterisierung der Zulassungspopulation

Die Patient:innen im Atezolizumab-Arm und im Kontrollarm sind hinsichtlich der demografischen Charakteristika gut vergleichbar. Es zeigt sich anhand der gleichen Gruppengröße und der ausgeglichenen Verteilung der Stratifikationsfaktoren, dass der Wechsel des PD-L1-Testes keinen relevanten Einfluss hatte. Die Zulassungspopulation besteht überwiegend aus kaukasischen (70,8 %), männlichen (75,1 %) Patienten mit einem medianen Alter von 62 Jahren (Spanne: 34 – 84 Jahre). Asiat:innen sind zu 26,3 % in der Studienpopulation vertreten. Etwa die Hälfte der Tumore zeigt eine Plattenepithel-Histologie. Fast alle Patient:innen weisen entweder einen ECOG-PS von 0 (56,9 %) oder 1 (42,6 %) auf, ein ECOG-PS von 2 wurde bei 0,5 % aller Patient:innen festgestellt. Der Raucherstatus ist innerhalb der beiden Behandlungsarme ausgeglichen, insgesamt umschließt die Zulassungspopulation mit 72,2 % mehrheitlich ehemalige Raucher:innen, sowie 17,7 % aktuelle Raucher:innen und 10,0 % Nie-Raucher:innen. Circa die Hälfte aller Patient:innen (49,3 %) weisen Tumore im UICC-Stadium IIIA, 20,1 % im Stadium IIB und 30,6 % im Stadium IIA nach UICC 7 auf. Bei allen Patient:innen wurde eine vollständige Resektion des NSCLC mit mikroskopisch freien Absetzungsrändern durchgeführt. In beiden Studienarmen wurde mehrheitlich eine Lobektomie durchgeführt (71,8 %), der Anteil an Patient:innen mit Pneumonektomie ist ausgeglichen (19,1 %). Die mediane Zeit von der Operation bis zu Beginn der adjuvanten Chemotherapie beträgt 1,74 Monate. Mehr als 80 % der Patient:innen im Atezolizumab- und im Kontrollarm erhielten 4 Zyklen Cisplatin.

Beschreibung der Zulassungspopulation im Kontext der aktuellen TNM Klassifikation

Das Anwendungsgebiet schließt Patient:innen mit einem hohen Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion ein, woraus sich die Indikation für eine adjuvante Behandlung ergibt. Die Patient:innen wurden ab dem Jahr 2015 in die Studie IMpower010 eingeschlossen und die vorliegende Tumorausbreitung somit unter der damals gültigen 7. Version der UICC-Klassifikation beschrieben (52). Eine Indikation zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Resektion besteht für Patient:innen in den postoperativen Stadien II-IIIa nach UICC 7 (31). Im Jahr 2017 trat die auch aktuell noch gültige 8. Version der UICC-Klassifikation in Kraft (53). Durch die Verschiebungen entspricht das Stadium IIA nach UICC 7 nun dem Stadium IIB nach UICC 8. Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Resektion orientiert sich jedoch an den Tumorcharakteristika und ändert sich durch Neueinteilung der Stadien nicht. Es besteht daher die Indikation für eine adjuvante Behandlung nach vollständiger Resektion ab dem Stadium IIB nach UICC 8 (39, 54). Die Patient:innen in der Zulassungspopulation haben entsprechend der aktuellen Leitlinien die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Für die meisten Patient:innen der Zulassungspopulation (über 80 % der Tumore) lassen sich die Stadien nach UICC 7 eindeutig in UICC 8 überführen. Weitere Details zur Stadieneinteilung und Verschiebung werden im Folgenden beschrieben.

Wie in Modul 3 beschrieben, kommt es durch Anpassungen der T-Deskriptoren zu Verschiebungen zwischen den beiden Versionen. Mit der verfügbaren Information zum maximalen Tumordurchmesser kann für viele Tumore eine Umkodierung von der 7. in die

8. Klassifikation erfolgen (siehe separater Anhang 4-G). Da jedoch für die Studie IMpower010 keine detaillierten Informationen vorliegen, welche Strukturen genau und in welcher lokalen Beziehung diese durch den Tumor infiltriert wurden, lassen sich 33 Tumorbeschreibungen (15,8 %) nicht exakt neu zuordnen.

Diese Verschiebungen zwischen der 7. und der 8. Version führen im Kontext der vorliegenden Zulassungspopulation zu folgenden Punkten, für die unter „Umkodierung Tumorklassifikation UICC 7 zu UICC 8“ im separaten Anhang 4-G die jeweiligen Patientenzahlen in der Zulassungspopulation aufgeschlüsselt sind:

- 1) Durch die Verschiebungen wird das gesamte Stadium IIA nach UICC 7 nun zu Stadium IIB nach UICC 8 hochgestuft. Des Weiteren wird ein Teil des Stadiums IIIA nach UICC 7 in das Stadium IIIB nach UICC 8 überführt.
- 2) Es erfolgte eine Anpassung der Größen-Grenzwerte, so dass Tumore ab 4 cm zu einem T2b-Deskriptor, Tumore ab 5 cm zu einem T3-Deskriptor und Tumore ab 7 cm zu einem T4-Deskriptor hochgestuft wurden.
- 3) Durch die neue Definition des T3-Deskriptors werden Tumore, die den Hauptbronchus mit weniger als 2 cm Abstand zur Karina infiltrieren oder zu einer kompletten Atelektase führen, zu einem T2-Deskriptor herabgestuft. Sie werden somit zusammengefasst im T2-Deskriptor der UICC 8 mit Tumoren, die den Hauptbronchus mit 2 cm oder mehr Abstand zur Karina infiltrieren oder zu einer partiellen Atelektase führen. Je nach maximalem Tumordurchmesser werden diese nach UICC 8 als T2a oder T2b klassifiziert. Dies führt dazu, dass diese Tumore in die Stadien IB oder IIA nach UICC 8 eingeordnet werden. Zudem wurden Tumore, die das Diaphragma infiltrieren, von einem T3-Deskriptor in UICC 7 zu einem T4-Deskriptor in UICC 8 hochgestuft.

Bedeutung der Verschiebungen zwischen UICC 7 und UICC 8 für die Versorgung

Die Zulassungspopulation ist definiert als Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko und beinhaltet somit Patient:innen ab Stadium II nach UICC 7. Durch die bestehenden Verschiebungen entspricht das Stadium IIA nach UICC 7 nun dem Stadium IIB nach UICC 8. Die S3-Leitlinie von 2018 sieht für die Patient:innen ab dem Stadium II nach UICC 7 eine adjuvante Chemotherapie vor (31). Die ESMO empfiehlt eine adjuvante Behandlung für die postoperativen Stadien IIB-III nach UICC 8. Diese beiden Leitlinien decken sich in ihrer Empfehlung und die hier vorliegende Zulassungspopulation entspricht diesen Empfehlungen (54).

Da durch die Änderung des T3-Deskriptors auch einige Tumore aus dem Stadium IIB nach UICC 7 in die Stadien IB bzw. IIA nach UICC 8 herabgestuft wurden, ergibt sich eine geringe Unschärfe, wobei Aussagen zum tatsächlichen Rezidivrisiko dieser Gruppe nicht möglich sind. Des Weiteren sind diese Tumore in der Charakterisierung eines hohen Rezidivrisikos unter 5.1. der Tecentriq[®] Fachinformation enthalten und somit Teil der diesem Dossier zugrundeliegenden Analysepopulation. Es lässt sich aus den verfügbaren Studiendaten nicht

ableiten, wie viele Tumore der Zulassungspopulation diese Veränderung betreffen; sie sind in einer Gruppe von 17 Patient:innen (8,1 %) mit T3 N0 Beschreibung enthalten (siehe separater Anhang 4-G). Bei der Neufassung des T-Deskriptors für die UICC 8 stand der IASLC eine Datenbasis mit etwa 20.000 vollständig resezierten Tumoren mit der pathologischen Beurteilung T1-3 N0 M0 zur Verfügung. Nur 24 von 19.013 Proben (0,1 %) waren gekennzeichnet durch einen T3-Tumor mit weniger als 2 cm Abstand zur Karina nach UICC 7 und nur 8 von 11.869 (0,1 %) Tumore durch einen T3-Tumor mit kompletter Atelektase nach UICC 7 (55). Diese Merkmale treten somit sehr selten auf und es ist fraglich, ob überhaupt Patient:innen mit diesen Merkmalen in der Zulassungspopulation enthalten sind.

Die Zulassungspopulation ist bis zum Stadium IIIA nach UICC 7 definiert und somit schließt die Zulassungspopulation Patient:innen bis zum Stadium IIIB nach UICC 8 ein, die durch einen N2-Deskriptor gekennzeichnet sind. Für die vorliegende Zulassungspopulation ist zu beachten, dass es sich bei der Stadienangabe um die postoperative pathologische Tumorklassifikation handelt. Da es bei bis zu 30 % der Patient:innen zu Verschiebungen zwischen dem prä-operativen klinischen Stadium, auf dem die Therapie geplant wurde, und der post-operativen am pathologischen Präparat bestimmten Tumorklassifikation kommt, lassen sich aus den vorliegenden Daten keine Rückschlüsse auf die möglichen prä-operativen klinischen Tumorklassifikationen machen (56). Da das Rezidivrisiko bei vollständig resezierten Tumoren, mit Ausmaß der Ausbreitung (höheres T, höheres N) steigt, gelten die Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie auch für diese Patient:innen unabhängig davon, welches klinische Stadium vor Operation bestimmt wurde (54).

Fazit

In die Studie IMpower010 wurden Patient:innen eingeschlossen, deren Krankheitsstadium basierend auf der UICC-Klassifikation nach der 7. Version bestimmt wurde. Aufgrund der aktuell geltenden UICC-Klassifikation nach der 8. Edition ergeben sich zwar Unterschiede in der Stadieneinteilung, insbesondere für Patient:innen aus den vorherigen Stadien IB und IIIA, jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Indikation für eine adjuvante Chemotherapie, die sich aus der Tumorausbreitung und Lymphknotenbeteiligung ergibt. Nach den aktuellen Leitlinien sollen Patient:innen ab dem postoperativen Stadium IIA nach UICC 7 bzw. ab IIB nach UICC 8 eine adjuvante Chemotherapie erhalten.

Damit entspricht die Zulassungspopulation einer Patient:innengruppe, bei der entsprechend den aktuellen Leitlinien die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie gestellt wird. Die Grundlage für die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie ändern sich durch den Klassifikationswechsel nicht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext

Die für dieses Dossier relevante Zulassungspopulation umfasst Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Aktuell liegen zur Charakterisierung der Population nur wenige belastbare Datensätze für Deutschland vor. Die beste derzeit verfügbare Evidenz zu den

Eigenschaften von Patient:innen in den frühen Stadien I-III des NSCLC bzw. in adjuvanter Behandlung (unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus) liefern die beiden deutschen Krebsregister CRISP (Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-small Cell Lung Carcinoma Patients) und das Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) (56, 57).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patient:innen der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 wird sowohl vor dem Hintergrund allgemeiner Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus und ethnische Zugehörigkeit, als auch in Bezug auf krankheitsspezifische Kriterien wie Histologie, ECOG-PS, Art der Operation und Stadienverteilung bewertet.

Mehr als 70 % der Patient:innen der Zulassungspopulation waren Kaukasier:innen und mit einem mittleren Alter von 61,1 Jahren nur leicht jünger als die Patient:innen aus dem CRISP-Register (65,8 Jahre) und dem TLK (63 Jahre). Die Geschlechterverteilung ist mit etwa zwei Dritteln männlicher Patienten und etwa einem Drittel weiblicher Patientinnen vergleichbar mit den Registerdaten. In der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 liegt der Anteil an Nie-Raucher:innen wie in den Registerdaten auch bei 10 % und die Verteilung der Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) ist ebenfalls ähnlich (siehe Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patient:innen der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 und den Patient:innen deutscher Krebsregister

Merkmal	Zulassungspopulation IMpower010	CRISP-Register^a	Tumorregister Lungenkarzinom^b
Alter (in Jahren)			
Mittelwert	61,1	65,8	63
Median	62	66	Keine Angabe
Geschlecht (%)			
männlich	75,1 %	60,4 %	64,9 %
weiblich	24,9 %	39,6 %	35,1 %
Raucherstatus (%)			
Niemals	10,0 %	10,9 %	10,8 %
Aktuell	17,7 %	26,5 %	21,5 %
Ehemalig	72,2 %	62,6 %	67,6 %
Histologie (%)			
Platteneithelial	44,0 %	39,3 %	37,7 %
Nicht-platteneithelial	56,0 %	60,7 %	62,3 %

Merkmal	Zulassungspopulation IMpower010	CRISP-Register ^a	Tumorregister Lungenkarzinom ^b
<p>Prozentangaben aus den Registern ergeben zusammengerechnet nicht immer 100 % da unbekannt und fehlende Angaben nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>a. Deutsche Registeranalyse mit Daten von Patient:innen aus 106 Zentren mit 810 registrierten Patient:innen mit NSCLC in den Stadien I bis III (nach UICC8) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Juni 2021), welche zwischen August 2018 bis Juni 2021 rekrutiert wurden. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse befanden sich 470 Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA. Auf diese Patient:innen beziehen sich die Altersangaben und die Prozentangaben zu Geschlecht und Raucherstatus. Die Prozentangaben zur Histologie beziehen sich auf alle Patient:innen in den Stadien I bis III. (56)</p> <p>b. Deutsche Registeranalyse mit Daten von Patient:innen aus 110 Praxen und Kliniken mit insgesamt über 2.500 Patient:innen mit NSCLC oder SCLC die zwischen Februar 2010 und Dezember 2013 in das Tumorregister rekrutiert wurden. Zum Datenstand der Abschlussauswertung (31.01.2016) befanden sich 410 Patient:innen mit NSCLC in adjuvanter Behandlung bei Registereinschluss. Auf diese Patient:innen beziehen sich die Prozentangaben. (57)</p>			

Die Studie IMpower010 schloss Patient:innen nach kompletter Tumoresektion ein, deren Tumore mittels einer Lobektomie, Bilobektomie, Manschettenresektion oder Pneumektomie entfernt wurden. In 71,8 % der Fälle erfolgte eine Lobektomie, in 6,7 % eine Bilobektomie und in 19,1 % eine Pneumektomie. Die prozentuale Verteilung bezüglich des operativen Vorgehens in der Zulassungspopulation ist vergleichbar zu Daten des CRISP-Registers, die zeigen, dass am häufigsten Lobektomien (49,3 %) gefolgt von Pneumektomien (13,5 %) durchgeführt wurden (bezogen auf primär operierte Patient:innen der Stadien I-III und unter Einschluss aller operativer Vorgehen, einschließlich atypischer Resektionen) (56). Die Stadienverteilung (nach UICC 7) der Patient:innen in der Zulassungspopulation liegt bei 30,6 %, 20,1 % und 49,3 % für die Stadien IIA, IIB und IIIA. Ein genauer Vergleich der prozentualen Aufteilung der Stadien zu den Daten des CRISP-Registers ist aufgrund der oben beschriebenen Verschiebungen zwischen UICC 7 und UICC 8 nicht möglich (56). Eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Behandlungsprotokollen u. a. in Deutschland bei Patient:innen mit NSCLC nach Tumoresektion hat ergeben, dass die Stadienverteilung innerhalb dieser drei Stadien (IIA, IIB und IIIA) bei 24,8 %, 28,5 % und 46,7 % liegt (58).

Die Studie IMpower010 schloss Patient:innen mit ECOG 0 oder 1 ein. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie nach vollständiger Resektion (44). Über 80 % der Patient:innen in der Zulassungspopulation erhielten, wie in der S3-Leitlinie empfohlen, vier Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie (31). Auch dass Vinorelbin als häufigster Kombinationspartner gewählt wurde, entspricht dem deutschen Versorgungskontext (56). Der Zeitraum von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie betrug in der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 bei 65,9 % der Patient:innen weniger als 60 Tage und entspricht somit mehrheitlich den Empfehlungen der S3-Leitlinien, wonach eine adjuvante Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion begonnen werden soll (31).

Zusammenfassend entsprechen die Patient:innen der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien dem deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMpower010	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuteilung der Patient:innen zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IxRS. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab-Arm und den Kontrollarm.

Für diese Phase III-Zulassungsstudie wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Das mit dem offenen Studiendesign verbundene Verzerrungspotenzial ist auf Endpunktebene zu beurteilen.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wurden keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte der Studie IMpower010 identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dimension	Endpunkt	Studie
		IMpower010
Mortalität	Gesamtüberleben	ja
Morbidität	Krankheitsfreies Überleben	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	nein
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	ja
	Spezifische Verträglichkeit	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 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 4-19: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IMpower010	<p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Eine Verlängerung des Lebens einer/eines Patient:in ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei onkologischen Erkrankungen wie der des NSCLC (siehe 4.2.5.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite und während des Survival Follow-up alle drei Monate oder häufiger per Telefonanruf, Patientenakte und/oder Klinikbesuch bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Widerruf der Patienteneinwilligung oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor erfasst. Falls die Studie durch Widerruf der Patienteneinwilligung beendet wurde, kann das Studienpersonal öffentliche Informationsquellen (z. B. Sterberegister) nutzen, um Informationen begrenzt auf den Überlebensstatus zu erhalten.</p> <p>Zensierung</p> <p>Die Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem ihr Überleben zuletzt dokumentiert war. Lagen nach Baseline keine weiteren Informationen zum Überlebensstatus vor, wurden die Patient:innen zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen beruhen auf der Zulassungspopulation. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Krankheitsstadium (II vs. IIIA), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) als Stratifizierungsvariablen verwendet, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 sowie der bewertungsrelevante zweite Datenschnitt vom 18. April 2022 berücksichtigt.</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig 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 4-21: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

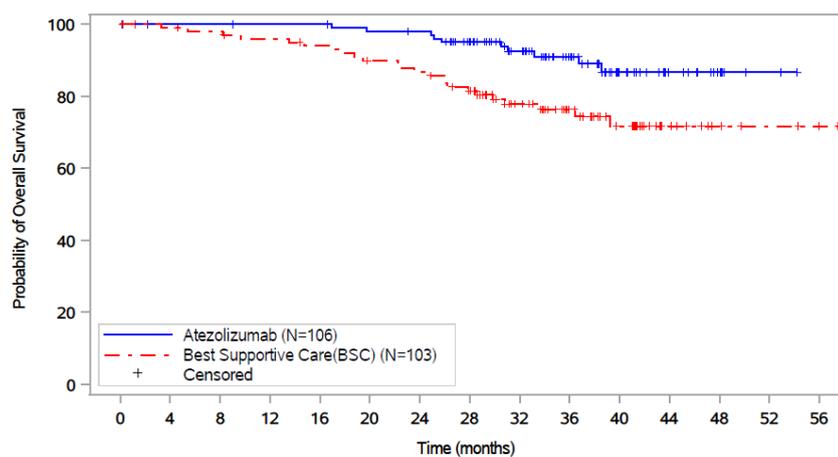
Studie – Cut-off	Atezolizumab			Beobachtendes Abwarten			Behandlungseffekt HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Endpunkt/Skala	N	n (%) Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%) Median in Monaten [95 %-KI] ^a		
IMpower010 – Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021							
OS	106	10 (9,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	24 (23,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,18; 0,82]; 0,0100
IMpower010 – Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022							
OS	106	15 (14,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	30 (29,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,24; 0,85]; 0,0116
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium b: Log-Rank-Test n.e.: Nicht erreicht.							

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21. Januar 2021 waren insgesamt 34 Todesfälle unter den Patient:innen der Zulassungspopulation aufgetreten (10 unter Atezolizumab [9,4 %] und 24 im Kontrollarm [23,3 %]). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 18. April 2022 waren insgesamt 45 Todesfälle aufgetreten (15 unter Atezolizumab [14,2 %] und 30 im Kontrollarm [29,1 %]). Im Kontrollarm verstarben somit doppelt so viele Patient:innen wie im Atezolizumab-Arm.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,85]; p = 0,0116). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos von 55 % unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für das Gesamtüberleben der einzelnen Datenschnitte. Die Kurven zum Gesamtüberleben zeigen für beide Datenschnitte eine frühe und konstante Trennung.

POPULATION: Intent-To-Treat Population, Disease Stage II-IIIa Patients, SP263 TC >= 50%, Excluding Patients with EGFR/ALK Mutations
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDY: GO29527

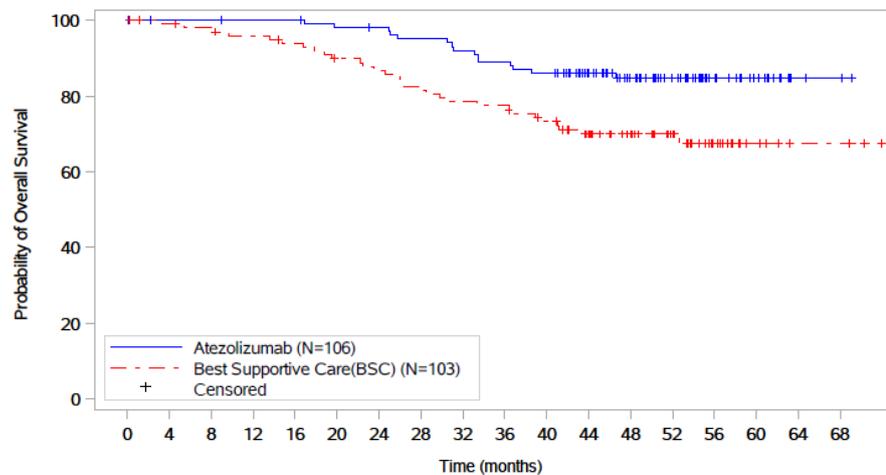


Patients at risk																	
Atezolizumab (N=106)	106	104	104	103	103	100	99	88	69	50	26	15	7	2	NE		
Best Supportive Care(BSC) (N=103)	103	100	98	95	92	87	84	75	56	39	26	11	5	3	1		
Patients censored																	
Atezolizumab (N=106)	0	2	2	3	3	4	5	13	30	48	70	81	89	94	NE		
Best Supportive Care(BSC) (N=103)	0	2	3	4	5	6	6	10	26	42	53	68	74	76	78		

Clinical cut-off: 21.JAN2021

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Zulassungsdatenschnitt vom 21.01.2021

POPULATION: Intent-To-Treat Population, Disease Stage II-IIIa Patients, SP263 TC >= 50%, Excluding Patients with EGFR/ALK Mutations
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDY: GO29527



Patients at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68
Atezolizumab (N=106)		106	104	104	103	103	100	99	96	93	90	87	72	58	39	22	13	3	2
Best Supportive Care(BSC) (N=103)		103	100	98	95	92	87	84	79	76	75	69	56	45	31	19	8	3	3
Patients censored																			
Atezolizumab (N=106)		0	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5	20	33	52	69	78	88	89
Best Supportive Care(BSC) (N=103)		0	2	3	4	5	6	6	6	6	6	8	18	29	43	54	65	70	70

Clinical cut-off: 18APR2022

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, zweiter Datenschnitt vom 18.04.2022

Der deutliche und klinisch sehr bedeutsame Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich auch bei den Landmark-Analysen, und dies insbesondere im langfristigen Verlauf: Bereits die 2-Jahres-Überlebensrate war mit 98,0 % nach adjuvanter Therapie mit Atezolizumab gegenüber 86,8 % im Kontrollarm um über 11 % höher. Während die Differenz nach drei Jahren in etwa gleich geblieben war, zeigte sich in der 5-Jahres-Überlebensrate ein Unterschied von über 17 %; während nach der Atezolizumab-Therapie noch fast 85 % der Patient:innen ereignisfrei waren, lag dieser Anteil nach Beobachtendem Abwarten bei nur mehr zwei Dritteln (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Landmark-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off	Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Endpunkt/Skala	Patient:innen noch unter Risiko (n)	Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]	Patient:innen noch unter Risiko (n)	Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]	Differenz zwischen den ereignisfreien Anteilen Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten (Δ in %) [95 % KI]
IMpower010 – Datenschnitt vom 18. April 2022					
Gesamtüberleben^a					
2-Jahresrate	99	98,0 [95,4; 100]	84	86,8 [80,1; 93,5]	11,3 [4,0; 18,5]
3-Jahresrate	90	89,1 [83,1; 95,2]	75	77,5 [69,2; 85,8]	11,6 [1,4; 21,9]
5-Jahresrate	13	84,8 [77,7; 91,9]	8	67,5 [57,5; 77,6]	17,3 [5,0; 29,6]
a: Ereignis Tod durch jegliche Ursache					

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 direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der ZVT Beobachtendes Abwarten vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsfreies 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 vom Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)

Studie	Operationalisierung
IMpower010	<p><u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u></p> <p>Die Dauer des DFS, beurteilt durch Prüfärzt:innen, ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, bestimmt nach kombinierter Beurteilung durch Prüfärzt:innen mittels radiografischer Daten, Biopsie-Befund (falls verfügbar) und klinischem Status • Auftreten eines neuen primären NSCLC, durch Prüfärzt:innen beurteilt • Tod durch jegliche Ursache <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Für Patient:innen in einer Therapie mit kurativer Absicht - wie der adjuvanten Tumorthherapie des NSCLC, bei der das primäre Therapieziel nach Komplettresektion ist, spätere Rezidive und die dadurch bedingten Todesfälle zu verhindern - stellt das Auftreten eines Rezidivs ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar. Das DFS zeigt speziell bei adjuvanten Tumorthérapien als patientenrelevanter Endpunkt ein differenzierteres Bild für die Bewertung der Wirksamkeit und bezieht neben dem Gesamtüberleben zusätzlich krankheitsbedingte Ereignisse wie lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen sowie ein neues primäres NSCLC in einem kombinierten Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz ein. Daher werden neben den Ergebnissen der Auswertung des kombinierten Gesamtpunkts DFS auch die jeweiligen Einzelkomponenten dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Bei allen Patient:innen erfolgte zu Baseline sowie beginnend mit Zyklus 1, Tag 1 alle 4 Monate im ersten Jahr und alle 6 Monate im zweiten Jahr nach der Randomisierung eine Tumorbeurteilung anhand CT des Thorax (einschließlich Leber und Nebennieren). Ab dem zweiten Jahr nach Randomisierung erfolgte eine Tumorbeurteilung alle 6 Monate alternierend durch entweder CT oder Röntgen des Thorax und ab dem sechsten Jahr nach Randomisierung jährlich durch Röntgen des Thorax bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Tod, Loss-to-Follow-up, Widerruf der Patienteneinwilligung oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Zensierung</p> <p>Daten der Patient:innen, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung, kein Auftreten eines neuen primären NSCLC oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Waren keine post-Baseline-Daten verfügbar, so wurde das DFS zum Datum der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Wurde ein Wiederauftreten der Erkrankung oder ein neues primäres NSCLC vor der Randomisierung dokumentiert, so wurde das DFS zum Datum der Randomisierung plus einem Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Das DFS wird anhand einer TTE-Analyse bewertet. Die Analysen beruhen auf der Zulassungspopulation. Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Krankheitsstadium (II vs. IIIA), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) als Stratifizierungsvariablen verwendet, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 21. Januar 2021 berücksichtigt.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereigniszeitanalysen für die Einzelkomponenten des DFS (Zeit bis Rezidiv bzw. Tod; siehe separater Anhang 4-G) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>DFS - Einzelkomponente Rezidiv und neues primäres NSCLC:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung (Prüfärzt:innen beurteilt) oder dem Auftreten eines neuen primären NSCLC (Prüfärzt:innen beurteilt). Verstorbene Patient:innen ohne vorheriges Rezidiv wurden zum Zeitpunkt des Eintritts ihres Todes zensiert. Patient:innen, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung, kein Auftreten eines neuen primären NSCLC oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. ○ <u>DFS - Einzelkomponente Tod ohne Rezidiv:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes durch jegliche Ursache. Patient:innen mit Rezidiv wurden zum Zeitpunkt des Auftretens vom Rezidiv zensiert. • Ereignisraten des kombinierten Endpunktes DFS (DFS-Rate) • Deskriptive Darstellung der Art der Rezidive <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS, IRF-basiert, siehe separater Anhang 4-G : Das durch die IRF bewertete DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die Beurteilung durch die IRF erfolgte mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) der radiographischen sowie anderer klinischer Daten.

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 den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung durch Prüffärzt:innen oder Patient:innen beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsfreies 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 das krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	Atezolizumab			Beobachtendes Abwarten			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	
IMpower010 – Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021							
DFS ¹	106	24 (22,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	45 (43,7)	37,3 [30,1; n.e.]	0,49 [0,29; 0,81]; 0,0045

¹ Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt.
Die Time-to-Event Analysen der DFS-Einzelkomponenten inkl. deren KM-Plots befinden sich im separatem Anhang 4-G .
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium
b: Log-Rank-Test
n.e.: Nicht erreicht.

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21. Januar 2021 wurden insgesamt 69 DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation beobachtet (24 unter Atezolizumab [22,6 %] und 45 im Kontrollarm [43,7 %]). Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,29; 0,81]; p = 0,0045). Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden wurde unter der Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant um 51 % gesenkt.

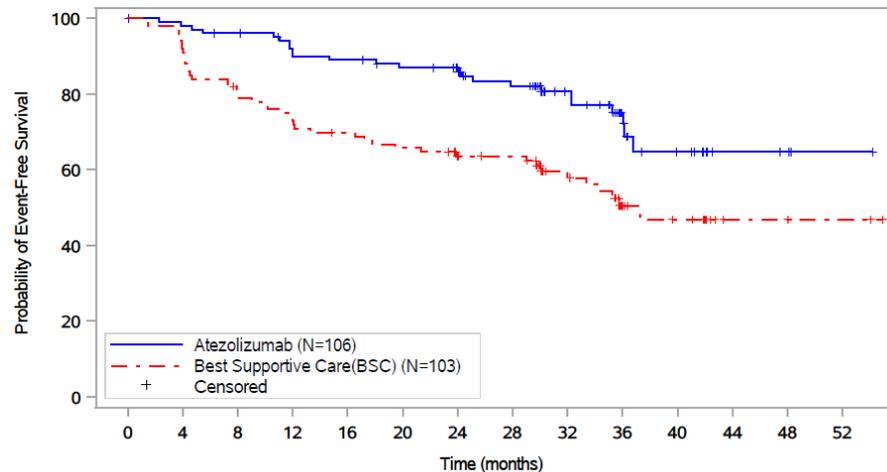
Das mediane Krankheitsfreie Überleben betrug im Kontrollarm 37,3 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht und liegt somit über 37,3 Monaten.

Abbildung 8 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Krankheitsfreie Überleben. Auch beim DFS wird eine frühe (bereits ab 4 Monaten) und konstante Trennung der Kurven beobachtet.

POPULATION: Intent-To-Treat Population, Disease Stage II-III A Patients, SP263 TC \geq 50%, Excluding Patients with EGFR/ALK Mutations

ENDPOINT: Earliest Contributing Event to Disease Free Survival by Investigator

STUDY: GO29527



Patients at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Atezolizumab (N=106)		106	100	97	89	88	84	78	66	45	26	14	5	4	1
Best Supportive Care(BSC) (N=103)		103	92	78	72	68	64	57	52	33	17	12	3	3	2
Patients censored															
Atezolizumab (N=106)		0	4	5	7	7	9	15	23	43	59	68	77	78	81
Best Supportive Care(BSC) (N=103)		0	3	4	4	5	5	10	15	30	42	46	55	55	56

Clinical cut-off: 21.JAN2021

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für das krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Zulassungsdatenschnitt vom 21.01.2021

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patient:innen im Atezolizumab-Arm ein DFS-Ereignis erleiden als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81]; $p = 0,0029$).

Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese treten mehr als drei Mal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab. Es zeigt sich auch ein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Metastasen im ZNS. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patient:innen besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die ergänzende Analyse zur DFS-Rate aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten	Behandlungseffekt Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	aRR ^a [95 % KI]	OR ^a [95 % KI]	RR ^a [95 % KI] p-Wert ^b
IMpower010 – Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021					
DFS-Rate (inkl. Tod) ¹	24/106 (22,6)	45/103 (43,7)	-0,188 [-0,316; -0,060]	0,40 [0,22; 0,73]	0,53 [0,35; 0,81]; 0,0029
<i>DFS-Rate Einzelkomponenten</i>					
Lokales Rezidiv	4/106 (3,8)	6/103 (5,8)	-	-	-
Regionales Rezidiv	9/106 (8,5)	8/103 (7,8)	-	-	-
Fernrezidiv	8/106 (7,5)	26/103 (25,2)	-	-	-
ZNS-Metastase	0/106 (0,0)	11/103 (10,7)	-	-	-
Neues primäres NSCLC	0/106 (0,0)	3/103 (2,9)	-	-	-
Tod ohne Rezidiv	3/106 (2,8)	2/103 (1,9)	-	-	-
¹ Ereignis: Rezidiv, neues primäres NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt Bei den Einzelereignissen wird jeweils das erste auftretende DFS-Ereignis aufgeführt. a: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (aRR), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium b: Wald-Test					

Es wurden ebenfalls die Folgetherapien nach dem Auftreten eines Rezidivs ausgewertet. Diese sind im separaten Anhang 4-G dargestellt. Für 15/21 (71,4 %) Patient:innen im Atezolizumab-Arm und für 25/43 (58,1 %) Patient:innen im Kontrollarm wurden bis zum vorliegenden Datenschnitt Folgetherapien dokumentiert. Im Atezolizumab-Arm wurde bei 3 Patient:innen (14,3 %) eine Behandlung mit Pembrolizumab und bei einem Patienten (4,8 %) eine Behandlung mit Durvalumab dokumentiert. Im Kontrollarm wurde für 14 Patient:innen (32,6 %) eine Behandlung mit Pembrolizumab, bei jeweils 2 Patient:innen (je 4,7 %) mit Atezolizumab bzw. Ipilimumab und bei jeweils einer Patientin (je 2,3 %) mit Durvalumab bzw. Nivolumab dokumentiert. Die seltenere Gabe von Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie im Atezolizumab-Arm lässt sich u.a. auf die bisher nicht abschließend geklärte Frage der Wirksamkeit bei erneuter Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor zurückführen. Der hohe Anteil an Behandlungen mit Checkpoint-Inhibitoren im Kontrollarm zeigt jedoch gleichzeitig, dass der frühe Einsatz einen entscheidenden Vorteil für den Verlauf der Erkrankung bringt. Obwohl ein großer Teil der Patient:innen mit Rezidiv im Kontrollarm einen Checkpoint-Inhibitor als Folgetherapie erhalten hat, kann durch die spätere Gabe der Checkpoint-

Inhibitoren der Nachteil der Kontrollgruppe im Gesamtüberleben gegenüber dem Atezolizumab-Arm nicht aufgeholt werden.

Das durch die IRF bewertete DFS als Sensitivitätsanalyse bestätigt den numerischen Vorteil und ist im separaten Anhang 4-G dargestellt.

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 direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der ZVT Beobachtendes Abwarten vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3 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 4-27: Operationalisierung von den Verträglichkeitsendpunkten

Studie	Operationalisierung
IMpower010	<p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch Prüfärzt:innen über den elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) der Prüfärzt:innen wurden gemäß MedDRA, Version 23.1 kodiert. Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).</p> <p>In die Time-to-Event-Analyse floss das erste UE zu dem aktuell betrachteten Schweregrad ein. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden.</p> <p>Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten (z.B. in Frequenz, Schweregrad oder Charakter), wurden als UE dokumentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patient:innen mit (jeglichem) UE</u> • <u>Patient:innen mit UE \geq Grad 3</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit UE Grad 3 ○ Patient:innen mit UE Grad 4 ○ Patient:innen mit UE Grad 5 • <u>Patient:innen mit schwerwiegenden UE (SUE)</u> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eine 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 <p>Eine ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung oder einer gemäß Protokoll geplanten Hospitalisierung sollte nicht als SUE berichtet werden. Ebenso sollten Todesfälle, die durch Prüfärzt:innen als ausschließlich mit der Progression der Erkrankung in Verbindung stehend beurteilt wurden, nicht als SUE gemeldet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patient:innen mit Therapieabbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</u> <p>Mit dem Endpunkt wurden alle Therapieabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob von Prüfärzt:innen ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Spezifische Verträglichkeit: Patient:innen mit UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse event of special interest)</u>

Studie	Operationalisierung
	<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 (22). UE aus der Datenbank wurden durch SMQ, Sponsor-definierte AEGT sowie HLT den einzelnen AESI zugeordnet. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLT und AEGT für Atezolizumab ist dem Anhang des CSR zu entnehmen (51).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Die vollständigen Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT finden sich in separatem Anhang 4-G .</u> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>UE wurden routinemäßig zu jedem Zyklus im eCRF erfasst.</p> <p>Für die Auswertung der Randomisierungsphase wurden alle UE berücksichtigt, die nicht mit dem Wiederauftreten der Erkrankung in Zusammenhang standen und ab Beginn der Behandlung (Atezolizumab-Arm) bzw. der ersten Untersuchung (Kontrollarm) bis einschließlich 30 Tage (bzw. 90 Tage für SUE und AESI) nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm) oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten, je nachdem was zuerst eintrat. Todesfälle sowie SUE und AESI mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation wurden nach Ablauf von 90 Tagen durch den Sponsor weiterhin dokumentiert.</p> <p>Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung zum Ausgangswert, bis sie die Prüffärzt:innen als stabil bewerteten, die Patient:innen nicht mehr nachbeobachtet werden konnten oder das Einverständnis zurückriefen, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae).</p> <p>Zensierung</p> <p>Patient:innen ohne ein jeweiliges UE wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der/die Patient:in nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war, bei Beginn einer neuen Krebstherapie, zum Datum des Widerrufs der Einverständniserklärung bzw. zum Zeitpunkt des Todes. In den Analysen zu SUE und AESI wurden Patient:innen ohne UE 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm) zensiert, in allen anderen UE-Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm), falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte beruhen auf der Zulassungspopulation-SAF. Diese ist definiert als alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienvisite , unabhängig von der ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung (Atezolizumab/Beobachtendes Abwarten) erfolgt ist. Für die Auswertungen wurden die Patient:innen dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der aktuellste zweite Datenschnitt vom 18. April 2022 berücksichtigt. Im separaten Anhang 4-G ist die Datenauswertung des Zulassungsdatenschnitts vom 21. Januar 2021 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Verträglichkeitsparameter wurden durch Time-to-Event-Analysen (Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum erstmaligen Auftreten eines UE) mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für die Verträglichkeitsendpunkte nicht. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests ermittelt.

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower010	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Damit hatten sowohl die Patient:innen, die UE berichteten, als auch die behandelnden Ärzt:innen, welche die UE feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patient:innen. Dies kann folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse zum Nachteil des Interventionsarms führen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (59). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 23.1 kodiert (20). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch Prüfer:innen gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patient:innen der Zulassungspopulation-SAF ein. Die Zulassungspopulation-SAF ist definiert als alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis

Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienvsiste unabhängig von der ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung (Atezolizumab/Beobachtendes Abwarten), erfolgt ist. Für die Auswertungen wurden die Patient:innen dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für die Verträglichkeitsendpunkte als hoch eingestuft

4.3.1.3.1.3.1 Generelle Verträglichkeit

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

Die adjuvante Behandlung der Patient:innen mit frühem NSCLC wird mit kurativer Intention durchgeführt, d. h. mit dem Ziel, Rezidive zu verhindern und die Patient:innen von ihrer Lungenkrebskrankung zu heilen. Im zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patient:innen eine aktive Intervention (Atezolizumab) im Vergleich zur observativen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten). Für die Patient:innen unter Therapie mit Atezolizumab ist davon auszugehen, dass UE in einer höheren Zahl auftreten werden, als im Vergleich zu Patient:innen, die keine aktive Studienmedikation erhalten.

Vor diesem Hintergrund werden die Daten zur Verträglichkeit der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab beurteilt. Besondere Bedeutung hat neben der Häufigkeit und Ausprägung der Schweregrade bei unerwünschten Ereignissen eine mögliche über die Behandlungsdauer hinaus bestehende langfristige Beeinträchtigung durch unerwünschte Ereignisse. In der Bewertung sind mögliche Nachteile bei der Verträglichkeit mit dem Therapieziel einer Heilung der Patient:innen abzuwägen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
IMpower010 - Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022						
SAF	Patient:innen mit UE	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	2,46 [1,80; 3,37]; p < 0,0001
	Patient:innen mit UE ≥ Grad 3	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)	1,98 [0,95; 4,10]; p = 0,0624
	<i>Patient:innen mit UE Grad 3</i>	104	20 (19,2)	101	9 (8,9)	2,28 [1,04; 5,01]; p = 0,0346
	<i>Patient:innen mit UE Grad 4</i>	104	4 (3,8)	101	3 (3,0)	1,37 [0,31; 6,13]; p = 0,6784
	<i>Patient:innen mit UE Grad 5</i>	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Patient:innen mit SUE	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)	4,15 [1,39; 12,42]; p = 0,0057
	Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE	104	20 (19,2)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; p < 0,0001
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test n.b.: nicht berechenbar						

Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen (UE)

In der Studie IMpower010 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE jeglichen Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms im Vergleich zu Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 2,46 [1,80; 3,37]; p < 0,0001). UE jeglichen Grades traten bei 99 Patient:innen im Atezolizumab-Arm (95,2 %) und 71 Patient:innen im Kontrollarm (70,3 %) auf.

In beiden Behandlungsgruppen ist die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ diejenige mit der größten Anzahl aufgetretener UE (45 Patient:innen [43,3 %] unter Atezolizumab vs. 35 Patient:innen [34,7 %] im Kontrollarm; HR [95 %-KI]: 1,52 [0,98; 2,37]; p = 0,0619).

Die unter der Behandlung mit Atezolizumab aufgetretenen UE bildeten sich bis zum Datenschnitt zu 73,4 % wieder vollständig zurück, im Kontrollarm betrug dieser Anteil 70,3 %.

Patient:innen mit UE \geq Grad 3

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE-Grad 3–5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,98 [0,95; 4,10]; $p = 0,0624$).

Bei den UE \geq Grad 3 handelt es sich hauptsächlich um UE Grad 3. Ereignisse dieses Schweregrades traten im Atezolizumab-Arm erwartungsgemäß häufiger auf als im Kontrollarm, in welchem keine aktive Therapie verabreicht wurde.

Für UE Grad 3 zeigt sich unter Berücksichtigung der TTE-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (HR [95 %-KI]: 2,28 [1,04; 5,01]; $p = 0,0346$). Es zeigte sich keine klinisch relevante Häufung von UE Grad 3 auf SOC- oder PT-Ebene. Es traten lediglich bis zu 3 UE innerhalb des gleichen SOC auf. Kein PT wurde bei mehr als 2 Patient:innen dokumentiert.

In beiden Behandlungsgruppen entwickelten sich die Mehrzahl dieser UE Grad 3 bis zum Datenschnitt bereits wieder vollständig zurück (85,3 % unter Atezolizumab vs. 61,5 % im Kontrollarm).

Bei den UE Grad 4 ist die Zeit bis zum Auftreten eines UE nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,37 [0,31; 6,13]; $p = 0,6784$). Es traten im Atezolizumab-Arm vier, im Kontrollarm drei UE des Grades 4 auf.

Während sich im Atezolizumab-Arm alle UE Grad 4 bis zum Datenschnitt wieder vollständig zurückbildeten, zeigte ein UE im Kontrollarm im Verlauf der Studie keine Erholung.

Patient:innen mit UE Grad 5

Bis zum zweiten Datenschnitt vom 18. April 2022 wurde weder im Atezolizumab-Arm noch im Kontrollarm ein UE Grad 5 dokumentiert.

Patient:innen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (HR [95 %-KI]: 4,15 [1,39; 12,42], $p = 0,0057$). Von den aufgetretenen SUE im Atezolizumab-Arm war mehr als die Hälfte Grad 1-2 (54,5 %). Es traten unter Atezolizumab 10 SUE und im Kontrollarm 6 SUE vom Schweregrad 3-4 auf. Im Atezolizumab-Arm gehörte die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu den SOC mit der größten Anzahl aufgetretener SUE (7 Patient:innen [6,7 %] unter Atezolizumab vs. 0 Patient:innen [0 %] im Kontrollarm; HR [95 %-KI]: n.b. [0; n.b.]; $p = 0,0083$).

In beiden Behandlungsgruppen entwickelte sich die Mehrzahl der SUE bis zum Datenschnitt bereits wieder vollständig zurück (86,4 % unter Atezolizumab und 71,4 % im Kontrollarm).

Patient:innen mit Therapieabbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms gegenüber Atezolizumab (HR [95 %-KI]: n.b. [0; n.b.]; $p < 0,0001$). Im Atezolizumab-Arm brachen 19,2 % der Patient:innen die Therapie aufgrund eines UE ab. Ein Therapieabbruch unter Atezolizumab aufgrund UE trat zu 47,6 % aufgrund von UE mit einem Schweregrad von 1-2, zu 47,6 % aufgrund UE Grad 3 und 4,8 % aufgrund UE Grad 4 auf. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass im kurativen Anwendungsgebiet eine zusätzliche Therapie nach Leitlinien-gerechter Standardbehandlung untersucht wurde und somit die Bereitschaft der Prüffärzt:innen möglicherweise höher war, die Therapie wegen UE abzubrechen, als dies in einer fortgeschrittenen palliativen Krankheitssituation der Fall wäre.

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch unter Atezolizumab betraf die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5 Patient:innen [4,8 %], darunter 3 Patient:innen [2,9 %] mit dem PT „Pneumonitis“). Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich im separaten Anhang 4-G .

Aufgetretene UE, die zu Therapieabbrüchen führten, waren bis zum Datenschnitt bei 76,2 % der Patient:innen reversibel; die UE der Grade 3 und 4 dabei sogar bei allen Patient:innen.

Zusammenfassende Beurteilung der generellen Verträglichkeit

In dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patient:innen eine aktive Intervention (Atezolizumab) im Vergleich zur observativen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten). Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel, die Patient:innen dauerhaft von ihrer Lungenkrebs-erkrankung zu heilen. Bei der Therapie mit Atezolizumab ist davon auszugehen, dass UE in einer höheren Zahl auftreten werden als im Vergleich zu keiner aktiven Studienmedikation.

Die Gabe von Atezolizumab führte zu einem signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3 sowie SUE zu Gunsten des Kontrollarms. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede der UE Grad 3 auf SOC- oder PT-Ebene. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von UE Grad 4. Bis zum zweiten Datenschnitt vom 18. April 2022 traten in keinem der Arme UE Grad 5 auf. Bei den schwerwiegenden UE zeigte sich ausschließlich ein signifikanter Unterschied bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE reversibel. Da die Patient:innen im Kontrollarm keine aktive Studienmedikation erhielten, zeigte sich eine höhere Abbruchrate im Atezolizumab-Arm.

4.3.1.3.1.3.2 Spezifische Verträglichkeit

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Patient:innen mit AESI aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
IMpower010 – Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022						
SAF	Immunvermittelter Ausschlag	104	19 (18,3)	101	1 (1,0)	20,54 [2,75; 153,44]; < 0,0001
	Immunvermittelte Hepatitis	104	14 (13,5)	101	5 (5,0)	2,87 [1,03; 7,97]; 0,0342
	Immunvermittelte Hypothyreose	104	16 (15,4)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; < 0,0001
	Immunvermittelte Hyperthyreose	104	5 (4,8)	101	2 (2,0)	2,51 [0,49; 12,94]; 0,2556
	Immunvermittelte Pneumonitis	104	6 (5,8)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,0149
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	104	2 (1,9)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,1571
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	104	2 (1,9)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,1624
	<i>Immunvermittelte Meningitis</i>	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3244
	<i>Immunvermittelte Enzephalitis</i>	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3244
	Immunvermittelte Kolitis	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3325
	Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3244
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3117
	Autoimmunhämolytische Anämie	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelter Diabetes mellitus	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Hypophysitis	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Myasthenia gravis	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Myokarditis	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Myositis	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Nephritis	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Pankreatitis	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Vaskulitis	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Infusionsbedingte Reaktion	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Rhabdomyolyse	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
n.b.: nicht berechenbar

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. Eine umfassende und aktuelle Beschreibung der AESI für Atezolizumab ist im Risiko Management Plan (RMP) zu finden.

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund werden AESI, neben

der gesamthaften Betrachtung aller aufgetretenen UE im Abschnitt „generelle Verträglichkeit“, im Folgenden isoliert betrachtet und analysiert. Da AESI UE darstellen, die dementsprechend spezifisch für Atezolizumab definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten im Vergleich zum Kontrollarm ohne aktive Intervention zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits bekannten Sicherheitsprofil überein.

Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 90 AESI jeglichen Grades unter Behandlung mit Atezolizumab und 11 im Kontrollarm dokumentiert. Bei 83,3 % der unter Atezolizumab-Therapie beobachteten AESI handelte es sich um Ereignisse milder Ausprägung (Grad 1-2: 75 AESI unter Atezolizumab vs. 11 AESI im Kontrollarm). Lediglich 15 AESI waren unter Behandlung mit Atezolizumab von höherem Grad, wobei nur ein AESI, in Form einer immunvermittelten Pneumonitis, als Grad 4 dokumentiert wurde. In beiden Behandlungsgruppen entwickelten sich die aufgetretenen AESI im Laufe der Studie zum größten Teil wieder zurück (70,0 % unter Atezolizumab vs. 72,7 % im Kontrollarm).

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der entsprechenden Ereignisse zeigte sich bei 4 AESI eine Häufung der Ereignisse unter Therapie mit Atezolizumab und ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten des Kontrollarms. Dazu gehören die in Tabelle 4-30 aufgeführten AESI „Immunvermittelte Hepatitis“, „Immunvermittelte Hypothyreose“, „Immunvermittelte Pneumonitis“ und „Immunvermittelter Ausschlag“.

„Immunvermittelte Hepatitis“ trat unter Therapie mit Atezolizumab in höherer Zahl und signifikant früher als im Kontrollarm auf. Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse des AESI „Immunvermittelte Hepatitis“ waren niederen Grades (Grad 1-2: 72,0 % unter Atezolizumab vs. 100,0 % im Kontrollarm). Die PT innerhalb des AESI „Immunvermittelte Hepatitis“, die unter der Therapie mit Atezolizumab bei mehr als einem Patient:in dokumentiert wurden, sind „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (8 Patient:innen; 7,7 %), „Aspartat Aminotransferase erhöht“ (5 Patient:innen; 4,8 %) und „Leberfunktion abnormal“ (2 Patient:innen; 1,9 %). Die dokumentierten AESI entwickelten sich bis zum Datenschnitt häufig wieder vollständig zurück (88,0 % unter Atezolizumab vs. 75,0 % im Kontrollarm).

„Immunvermittelte Hypothyreosen“ waren unter der Behandlung mit Atezolizumab durchweg von milder Ausprägung (Grad 1-2) und entwickelten sich bis zum Datenschnitt in 36,8 % der Fälle wieder zurück. Für den Kontrollarm wurde keine „Immunvermittelte Hypothyreose“ dokumentiert. Dieses AESI stellt zudem eine im Behandlungsalltag durch Substitution gut behandelbare Gruppe von unerwünschten Ereignissen dar.

Mit 5 von 6 Ereignissen waren die unter Therapie mit Atezolizumab aufgetretenen AESI „Immunvermittelte Pneumonitis“ größtenteils von milder oder moderater Ausprägung. Ein Ereignis der aufgetretenen immunvermittelten Pneumonitiden war höheren Grades und 2 wurden als schwerwiegend bewertet. Der Großteil der Pneumonitiden bildete sich im Verlauf der Studie wieder vollständig zurück und lediglich eine Grad 1 Pneumonitis befand sich zum Datenschnitt noch in Rückbildung. Der Zustand einer Grad 2 Pneumonitis war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bekannt. Pneumonitiden wurden im Kontrollarm nicht dokumentiert.

„Immunvermittelte Ausschläge“ traten unter Therapie mit Atezolizumab ebenfalls in höherer Zahl und signifikant früher als im Kontrollarm auf. Ereignisse dieses AESI waren aber meist von milder Ausprägung (Grad 1-2: 96,2 % unter Atezolizumab vs. 100 % im Kontrollarm) und entwickelten sich im Laufe der Studie wieder vollständig zurück (73,1 % unter Atezolizumab vs. 100,0 % im Kontrollarm).

Tabelle 4-31: Zeitliche Entwicklung der AESI mit signifikanten Unterschieden zwischen beiden Behandlungsarmen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off aufgetretene und zurückgebildete AESI	Atezolizumab (N = 104)		Beobachtendes Abwarten (N = 101)	
	Gesamtzahl Ereignisse n	zurückgebildete Ereignisse n (%)	Gesamtzahl Ereignisse n	zurückgebildet Ereignisse n (%)
IMpower010 - Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022				
Immunvermittelte Hepatitis	25	22 (88,0)	8	6 (75,0)
<i>Grad 1-2</i>	18	15 (83,3)	8	6 (75,0)
<i>Grad 3-5</i>	7	7 (100)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	1	1 (100)	0	0 (0)
Immunvermittelte Hypothyreose	19	7 (36,8)	0	0 (0)
<i>Grad 1-2</i>	19	7 (36,8)	0	0 (0)
<i>Grad 3-5</i>	0	0 (0)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	0	0 (0)	0	0 (0)
Immunvermittelte Pneumonitis	6	4 (66,7)	0	0 (0)
<i>Grad 1-2</i>	5	3 (60,0)	0	0 (0)
<i>Grad 3-5</i>	1	1 (100)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	2	1 (50)	0	0 (0)
Immunvermittelter Ausschlag	26	19 (73,1)	1	1 (100)
<i>Grad 1-2</i>	25	18 (72,0)	1	1 (100)
<i>Grad 3-5</i>	1	1 (100)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	0	0 (0)	0	0 (0)

Zusammenfassende Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit

Aufgrund des wirkstoffspezifischen Konzepts der AESI und einer fehlenden aktiven Intervention im Kontrollarm war eine Häufung der untersuchten AESI unter Therapie mit Atezolizumab zu erwarten. In der Studie traten mit einer Zahl von 90 gegenüber 11 zwar mehr

AESI unter Atezolizumab-Therapie als im Kontrollarm auf, allerdings waren diese zum Großteil von milder Ausprägung und stellen zudem eine bekannte sowie mit Kortikosteroiden bzw. Substitution gut behandelbare Gruppe immunvermittelter Ereignisse dar. In der Gesamtschau lässt sich demnach festhalten, dass die aufgetretenen AESI größtenteils mild bis moderater Ausprägung und mehrheitlich reversibel waren.

Gesamteinordnung des Verträglichkeitsprofils

Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Atezolizumab ist in Relation zu der kurativen Zielsetzung des Anwendungsgebietes und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen. Insgesamt überwiegen die Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab die möglichen erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignissen bei Weitem.

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 direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der ZVT Beobachtendes Abwarten vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in RCT IMpower010

Subgruppe	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Alter bei Randomisierung	√	√
Geschlecht per eCRF	√	√
Geografische Region	√	√
Krankheitsstadium per eCRF	√	√
Ethnizität	√	-
Chemotherapieregime vor Randomisierung	√	-
Tumorhistologie per eCRF	√	-
Raucherstatus	√	-
ECOG-PS bei Randomisierung	√	-
Lymphknotenbefall	√	-

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-32. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Patient:innen der Zulassungspopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und der Zulassungspopulation-SAF für die Verträglichkeitsendpunkte.

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:

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

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 und Verträglichkeit eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-33 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Es traten keine

positiven Interaktionstest auf. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurde keine Subgruppe als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

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

Tabelle 4-33: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

	Anzahl durchgeführter Tests			Anzahl Interaktionen			Anzahl falsch positiver Test- ergebnisse bei $\alpha=0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+V)*	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+V)*		
IMpower010								
Alter bei Randomisierung	2	2	4	0	0	0	0,2	nein
Geschlecht per eCRF	2	2	4	0	0	0	0,2	nein
Geografische Region	0	1	1	0	0	0	0,1	nein
Krankheitsstadium per eCRF	1	1	2	0	0	0	0,1	nein
Ethnizität	0	0	0	0	0	0	0	nein
Chemotherapieregime vor Randomisierung	1	0	1	0	0	0	0,1	nein
Tumorhistologie per eCRF	2	0	2	0	0	0	0,1	nein
Raucherstatus	0	0	0	0	0	0	0	nein
ECOG-PS bei Randomisierung	2	0	2	0	0	0	0,1	nein
Lymphknotenbefall	2	0	2	0	0	0	0,1	nein
<p>* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner oder gleich ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.</p>								

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

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

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-34 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-34: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a									
	Alter bei Randomisierung	Geschlecht per eCRF	Geografische Region	Krankheitsstadium per eCRF	Ethnizität	Chemotherapieregime vor Randomisierung	Tumorhistologie per eCRF	Raucherstatus	ECOG-PS bei Randomisierung	Lymphknotenbefall
IMpower010										
Mortalität – Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022										
OS	0,6801	0,7340	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,4368	n.i.	0,9452	0,6363
Morbidität – Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021										
DFS	0,7092	0,2268	n.i.	0,3059	n.i.	0,2766	0,2748	n.i.	0,4509	0,1900
<p>a: Likelihood-Ratio-Test</p> <p>n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patient:innen beobachtet und/oder in den Responder-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.</p>										

Tabelle 4-35: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest ^a			
		Alter bei Randomisierung	Geschlecht per eCRF	Geografische Region	Krankheitsstadium per eCRF
Endpunkt/Skala					
IMpower010 – Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022					
Verträglichkeit					
Patient:innen mit UE		0,4994	0,3855	0,9777	0,6635
Patient:innen mit UE ≥ Grad 3		0,2228	0,5501	n.i.	n.i.
Patient:innen mit UE Grad 3		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patient:innen mit UE Grad 4		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patient:innen mit UE Grad 5		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patient:innen mit SUE		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
a: Likelihood-Ratio-Test					
n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patient:innen beobachtet und/oder in den Responder-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Es traten keine positiven Interaktionstest auf. Die detaillierten Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-G .

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-36: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
IMpower010	Studienbericht (51)
	Studienregistereinträge(47–50); aus CENTRAL (43, 44)
	Studienpublikation & Erratum (45, 46)

Studienbericht:

- 1) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Study GO29527, (IMpower010): A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1106726. Stand: 11.05.2021; 2021.

Registereinträge:

- 2) Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02486718. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer. Stand: 21.02.2022. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02486718> [aufgerufen am: 02.05.2022].
- 3) Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-163144. A Phase III, Open-label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of atezolizumab (Anti-

PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer.: Stand: 16.07.2019. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163144> [aufgerufen am: 02.05.2022].

- 4) Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT02486718. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer.: Stand: 28.02.2022. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486718> [aufgerufen am: 02.05.2022].
- 5) F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 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-III A Non-Small Cell Lung Cancer. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003205-15/DE> [aufgerufen am: 02.05.2022].
- 6) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2014-003205-15-PT. 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 Lung Cancer Resection and Chemotherapy for Early Stage Lung Cancer. Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01845436> [aufgerufen am: 17.03.2021].
- 7) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT02486718. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer. Stand: 31.05.2018. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01553318> [aufgerufen am: 17.03.2021].

Studienpublikation und Erratum:

- 8) Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 398(10308):1344–57, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
- 9) Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Erratum: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–III A non-

small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 398(10312):1686, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02135-8.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-38: 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 4-39: 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 4-40: 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 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-42: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-44: 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 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie IMpower010 der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie IMpower010 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Dementsprechend kann von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden. Die Studie IMpower010 wurde im offenen Design durchgeführt. Neben dem primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben stehen weitere patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der ZVT.

Insgesamt erlaubt die Studie IMpower010 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Atezolizumab ableiten.

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.

Patient:innen mit einem NSCLC in den frühen Stadien II-III A (nach UICC Version 7) haben einen kurativen Therapieanspruch, insbesondere bei vollständiger operativer Entfernung des Tumors (34). Da jedoch nach der vollständigen operativen Resektion, insbesondere ab dem postoperativen Stadium II, weiterhin ein hohes Rezidivrisiko vorliegt, besteht zusätzlich die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Es treten bei fast der Hälfte der Patient:innen innerhalb von 3 Jahren Rezidive auf, die belastende Folgetherapien benötigen. Die betroffenen Patient:innen befinden sich nun im Allgemeinen in einer palliativen Situation ohne Hoffnung auf Heilung. Die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich.

Die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bietet die Möglichkeit, verbleibende Tumorzellen nach Operation und Chemotherapie durch eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern.

Mit der kontrollierten, randomisierten, multizentrisch internationalen Phase III-Zulassungsstudie IMpower010 wurden die Therapiefortschritte der Krebsimmuntherapie aus den fortgeschrittenen Stadien des NSCLC auch in die frühen Stadien gebracht.

Die Studie IMpower010 untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab bei Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Die Wirkung von Atezolizumab wird in der Studie IMpower010 mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten verglichen, da den Patient:innen bisher keine weitere Therapie zur Verfügung stand um den Erfolg der adjuvanten (Chemo-)Therapie zu verbessern.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie IMpower010 für die bewertungsrelevante Population der Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt Gesamtüberleben gemessen werden.

Die Daten der Studie IMpower010 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben zugunsten der adjuvanten Monotherapie mit Atezolizumab. Das Risiko zu versterben wird durch Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 55 % gesenkt. Im Kontrollarm verstarben bis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts doppelt so viele Patient:innen wie unter Atezolizumab. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits früh und konstant.

Mit Atezolizumab kann erstmals nach mehr als 20 Jahren eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie gegenüber dem bisherigen Standard Beobachtendem Abwarten gezeigt werden.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wird ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Für die Zulassungspopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Krankheitsfreien Überlebens zugunsten von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. Im Kontrollarm bleiben die Patient:innen im Median mehr als 3 Jahre krankheitsfrei. Das Risiko für ein Rezidiv wird durch Atezolizumab um 51 % reduziert. Besonders ausgeprägt ist der Effekt von Atezolizumab auf die Verzögerung von Fernrezidiven: Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese treten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab.

Analog zum Gesamtüberleben kann auch für das Krankheitsfreie Überleben eine frühe und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven beobachtet werden.

Ein Rezidiv hat für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Relevanz: Nach der vollständigen Resektion sind die Patient:innen zwar krankheitsfrei, aber sie müssen trotzdem das Auftreten von Rezidiven fürchten. Ein Rezidiv bedeutet für die Patient:innen nicht nur eine weitere Therapie, sondern auch eine deutliche Verschlechterung der Prognose und in den allermeisten Fällen durch den Übergang aus der kurativen in die palliative Behandlungssituation den Verlust der Aussicht auf Heilung. Daher ist es besonders wichtig, Rezidive in den frühen Stadien zu vermeiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patient:innen besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch endgültig gescheitert ist.

Für den Endpunkt **Krankheitsfreies Überleben** wird ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

Verträglichkeit

Die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Verträglichkeit erfolgt in der Gesamtbetrachtung der Analyse-Ergebnisse, der medizinischen Einordnung sowie der Patientenrelevanz.

Im zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patient:innen eine aktive Intervention (Atezolizumab) im Vergleich zur observativen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten). Es war in der pivotalen Studie IMpower010 daher davon auszugehen, dass unter Atezolizumab UE in einer höheren Zahl auftreten werden als im Kontrollarm.

Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. In der isolierten Betrachtung der Verträglichkeitsdaten der Zulassungspopulation-SAF zeigt sich ein **Nachteil** von Atezolizumab gegenüber keiner Intervention im Kontrollarm.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Atezolizumab ist in Relation zu der kurativen Zielsetzung des Anwendungsgebietes und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen. **Insgesamt überwiegen die Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab den möglichen erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignissen bei Weitem.**

Subgruppenanalysen

Es traten keine positiven Interaktionstest auf. Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und den Abschnitten zu den Endpunkten dargelegt, sind die Ergebnisse der Zulassungspopulation **auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.**

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle 4-48 sind die Ergebnisse der Studie IMpower010 sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-48: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Endpunkt	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
Mortalität (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)		
Gesamtüberleben (OS)*	HR ^a : 0,45 [0,24; 0,85]; p ^b = 0,0116	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos unter einer Therapie mit Atezolizumab um 55 % im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.		
Morbidität (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021)		
Krankheitsfreies Überleben (DFS)*	HR ^a : 0,49 [0,29; 0,81]; p ^b = 0,0045	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos um 51 % unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten ein DFS-Ereignis (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) zu erleiden. Die ergänzenden Analysen zum Krankheitsfreien Überleben bestätigen den deutlichen Vorteil.		
<u>Ergänzende Analyse zum DFS</u>		
DFS-Rate*	RR ^c : 0,53 [0,35; 0,81]; p ^d = 0,0029	
Die DFS-Rate (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) ist unter einer Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 47 % reduziert. Fernrezidive traten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab.		
Verträglichkeit** (Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022)		
Allgemeine Verträglichkeit		Nachteil gegenüber Beobachtendem Abwarten
Patient:innen mit UE	HR ^e : 2,46 [1,80; 3,37], p ^b < 0,0001	
Patient:innen mit UE ≥ Grad 3	HR ^e : 1,98 [0,95; 4,10], p ^b = 0,0624	
Patient:innen mit SUE	HR ^e : 4,15 [1,39; 12,42], p ^b = 0,0057	
Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE	HR ^e : n.b. [0; n.b.] ^f , p ^b < 0,0001	
Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Es wurden keine neuen therapielimitierenden UE beobachtet. Die überwiegende Mehrheit der UE und SUE war reversibel. Es trat kein UE Grad 5 auf.		

Endpunkt	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Atezolizumab
Spezifische Verträglichkeit		
Immunvermittelte Hepatitis	HR ^e : 2,87 [1,03; 7,97]; p ^b = 0,0342	
Immunvermittelte Hypothyreose	HR ^e : n.b. [0; n.b.] ^f ; p ^b < 0,0001	
Immunvermittelte Pneumonitis	HR ^e : n.b. [0; n.b.] ^f ; p ^b = 0,0149	
Immunvermittelter Ausschlag	HR ^e : 20,54 [2,75; 153,44]; p ^b < 0,0001	
Bei weiteren aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, siehe auch 4.3.1.3.1.3.2. Die aufgetretenen AESI entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Die aufgetretenen AESI waren größtenteils von mild bis moderater Ausprägung und mehrheitlich reversibel.		
Zusatznutzen insgesamt		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>* Zulassungspopulation ** Zulassungspopulation-SAF a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht per eCRF, Krankheitsstadium per eCRF und Tumorhistologie per eCRF b: Log-Rank-Test c: Stratifiziertes Log-binomiales Regressionsmodell für das Relative Risiko, stratifiziert nach Geschlecht per eCRF, Krankheitsstadium per eCRF und Tumorhistologie per eCRF d: Wald-Test e: Unstratifizierte Analyse f: ein sinnvoll interpretierbares HR konnte aufgrund zu geringer aufgetretener Ereignisse in einem Studienarm nicht berechnet werden n.b.: Nicht berechenbar.</p>		

GESAMTFAZIT

Mit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie steht diesen Patient:innen erstmals nach mehr als 20 Jahren Stillstand eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Atezolizumab verstärkt die Aussicht auf Heilung: Das Auftreten von Rezidiven, insbesondere von Fernrezidiven, wird verhindert und das Gesamtüberleben verlängert.

Die pivotale Studie IMpower010 erlaubt als adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete kontrollierte, randomisierte, klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.

In der Studie IMpower010 zeigt sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben: Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden wird unter Atezolizumab um 51 % vermindert. Die gefürchteten Fernrezidive traten im Kontrollarm dreimal häufiger auf als unter Atezolizumab.

Der Vorteil im Krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Unter Atezolizumab wird das Risiko zu versterben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Atezolizumab um 55 % gesenkt. Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patient:innen wie unter Atezolizumab. Der aktuelle Datenschnitt zeigt eine deutliche konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven und unterstreicht die Belastbarkeit der Ergebnisse.

Da Atezolizumab in der Studie IMpower010 mit einer observativen Vergleichstherapie verglichen wurde, traten im Interventionsarm erwartungsgemäß häufiger UE auf als im Kontrollarm. Die aufgetretenen UE waren mehrheitlich reversibel und gut behandelbar. Der Nachteil in der Verträglichkeit stellt den positiven Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung des Gesamtüberlebens insgesamt nicht infrage.

In der Gesamtschau zeigt sich für Atezolizumab ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) 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 2006²²) 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

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: Juni 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 30.06.2022].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-042: Datum des Gespräches: 23.04.2020; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Januar 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 10.05.2022 B2, in Kraft getreten am 11. Mai 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2811/VerfO_2022-01-20_iK_2022-05-11.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Stand: 09.08.2019. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [aufgerufen am: 11.05.2022].
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. März 2022 (BGBl. I S. 473) geändert worden ist: Stand: 18.03.2022. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1: Stand: 24.01.2022. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [aufgerufen am: 18.02.2022].

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*; 94(4):451–5, 2006.
8. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry.: Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [aufgerufen am: 11.05.2022].
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5.: Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80; Auftrag: A10-05; Version: 1.1; Stand: 11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung) [vom 22. März 2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5650/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_TrG.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [vom 21. Februar 2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [vom 20. Dezember 2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 696 (Auftrag A18-59).: Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2669/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dabrafenib-D-383.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 684 (Auftrag A18-53).: Stand: 29.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 669 (Auftrag A18-41).: Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [vom 16. Dezember 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf [aufgerufen am: 17.02.2022].
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1207 (Auftrag A21-86).: Stand: 29.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [vom 26.11.2010]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
20. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 23.1: Stand: 09.2020. URL: <https://www.meddra.org> [aufgerufen am: 20.08.2021].
21. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03; Stand: 14.06.2010. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
22. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol (GO29527) Version 10 - A Phase III, Open-label, Randomized Study to investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (anti-PD-L1 Antibody) compared with Best Supportive Care following Adjuvant

- Cisplatin-based Chemotherapy in Patients with completely resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer.: Stand: 03.02.2022; 2022.
23. European Medicines Agency (EMA). 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 am: 11.05.2022].
 24. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers.: Stand: 02.2012. URL: <https://www.fda.gov/media/78220/download> [aufgerufen am: 11.05.2022].
 25. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2659A6C9FDAE505A37A31358F2F79135.internet101?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 28.03.2022].
 26. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival: Stand: 14.04.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
 27. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96); Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
 28. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. BRE; 9(2):112–21, 2012. doi: 10.1183/20734735.006911.
 29. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data: Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CHMP/ICH/289/95); Stand: 09:1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
 30. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials: Guidane for Industry and Food and Drug Administration Staff. Stand: 10.2016. URL: <https://www.fda.gov/media/75453/download> [aufgerufen am: 11.05.2022].
 31. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: Februar 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf [aufgerufen am: 09.05.2022].
 32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022. Stand: 16.03.2022. URL: <https://www.nccn.org/> [aufgerufen am: 09.05.2022].

33. 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*; 29(Supplement_4):iv192-iv237, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Juli 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [aufgerufen am: 09.05.2022].
35. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*; 26(21):3552–9, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
36. Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*; 5(2):220–8, 2010. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c814e7.
37. 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*; 91(8):697–701, 1999.
38. 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*; 88(3):304–9, 2017. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.03.020.
39. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
40. 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*; 5(6):649–55, 1982.
41. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition; ISBN: 9781119263562. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.
42. Isaka M, Kondo H, Maniwa T, Takahashi S, Ohde Y. Boundary between N1 and N2 Lymph Node Descriptors in the Subcarinal Zone in Lower Lobe Lung Cancer: A Brief Report. *J Thorac Oncol*; 11(7):1176–80, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.014.
43. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2014-003205-15-PT. 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 Lung Cancer Resection and Chemotherapy for Early Stage Lung Cancer. Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01845436> [aufgerufen am: 17.03.2021].

44. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT02486718. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer. Stand: 31.05.2018. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01553318> [aufgerufen am: 17.03.2021].
45. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 398(10308):1344–57, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
46. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Erratum: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 398(10312):1686, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02135-8.
47. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02486718. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer. Stand: 21.02.2022. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02486718> [aufgerufen am: 02.05.2022].
48. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-163144. A Phase III, Open-label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer.: Stand: 16.07.2019. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163144> [aufgerufen am: 02.05.2022].
49. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT02486718. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer.: Stand: 28.02.2022. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486718> [aufgerufen am: 02.05.2022].
50. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 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-III A Non-Small Cell Lung Cancer. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003205-15/DE> [aufgerufen am: 02.05.2022].
51. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Study GO29527, (IMpower010.): A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely

- Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1106726. Stand: 11.05.2021; 2021.
52. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. Seventh edition; ISBN: 1444332414. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
 53. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*; 151(1):193–203, 2017. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
 54. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
 55. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(7):990–1003, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
 56. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-gGmbH, iOMEDICO. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III. Interim analysis 2021: Database cut 30.06.2021; 2021.
 57. iOMEDICO AG. Tumorregister Lungenkarzinom - Abschlussauswertung Mai 2016. Datenstand 31.01.2016: Roche Pharma AG; Kooperationspartner Arbeitskreis Klinische Studien, 2016.
 58. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-III A non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*; 124:310–6, 2018. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042.
 59. International Council for Harmonisation (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE: E6(R2). Current Step 4 version: Stand: 09.11.2016. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	05.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	21
S2	atezolizumab*	824
S3	MPDL3280a	38
S4	("MPDL 3280a")	3
S5	MPDL-3280a	3
S6	RG-7446	0
S7	RG7446	1
S8	("RG 7446")	0
S9	ro5541267	0
S10	("ro 5541267")	0
S11	ro-5541267	0
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	0
S14	52CMI0WC3Y	310
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	847
S16	(rtype.exact(« Randomized Controlled Trial »))	495.350
S17	ti,ab,su(randomized)	652.117
S18	ti,ab,su(placebo)	223.382
S19	S18 OR S17 OR S16	915.943
S20	S19 AND S15	150

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	17.03.2021	
Zeitsegment	05.12.2019 bis 17.03.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	58
S2	atezolizumab*	2.205
S3	MPDL3280a	191
S4	("MPDL 3280a")	3
S5	MPDL-3280a	3
S6	RG-7446	0
S7	RG7446	1
S8	("RG 7446")	0
S9	ro5541267	0
S10	("ro 5541267")	0
S11	ro-5541267	0
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	0
S14	52CMI0WC3Y	592
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	2.308
S16	(rtype.exact(« Randomized Controlled Trial »))	525.131
S17	ti,ab,su(randomized)	722.497
S18	ti,ab,su(placebo)	237.044
S19	S18 OR S17 OR S16	995.327
S20	S19 AND S15	339
S21	S20 AND ud(>=20191205)	254

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	17.03.2021 bis 02.05.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	33
S2	atezolizumab*	2.207
S3	MPDL3280a	38
S4	("MPDL 3280a")	3
S5	MPDL-3280a	3
S6	RG-7446	0
S7	RG7446	1
S8	("RG 7446")	0
S9	ro5541267	0
S10	("ro 5541267")	0
S11	ro-5541267	0
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	0
S14	52CMI0WC3Y	918
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	2.233
S16	(rtype.exact(« Randomized Controlled Trial »))	566.567
S17	ti,ab,su(randomized)	785.978
S18	ti,ab,su(placebo)	249.186
S19	S18 OR S17 OR S16	1.067.798
S20	S19 AND S15	394
S21	(S20 AND ud(>=20210317))	212

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	05.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	tecentriq* ^a	45
2	atezolizumab* ^a	589
3	MPDL3280a ^a	98
4	“MPDL 3280a” ^a	6
5	MPDL-3280a ^a	6
6	RG-7446 ^a	3
7	RG7446 ^a	5
8	“RG 7446” ^a	3
9	ro5541267 ^a	66
10	“ro 5541267” ^a	0
11	ro-5541267 ^a	0
12	“1422185-06-5” ^a	0
13	“1380723-44-3” ^a	17
14	52CMI0WC3Y ^a	0
15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 ^a	600
16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 in „trials“ ^a	589
^a word variations have been searched		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	17.03.2021	
Zeitsegment	05.12.2019 bis 17.03.2021	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	tecentriq* ^a	71
2	atezolizumab* ^a	850
3	MPDL3280a ^a	113
4	“MPDL 3280a” ^a	7
5	MPDL-3280a ^a	7
6	RG-7446 ^a	4
7	RG7446 ^a	6
8	“RG 7446” ^a	4
9	ro5541267 ^a	81
10	“ro 5541267” ^a	0
11	ro-5541267 ^a	0
12	“1422185-06-5” ^a	0
13	“1380723-44-3” ^a	25
14	52CMI0WC3Y ^a	0
15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 ^a	862
16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 in „trials“ ^a	846
	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“: ab 05.12.2019	291
^a word variations have been searched		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	17.03.2021 bis 02.05.2022	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	tecentriq* ^a	97
2	atezolizumab* ^a	1.141
3	MPDL3280a ^a	124
4	“MPDL 3280a” ^a	8
5	MPDL-3280a ^a	8
6	RG-7446 ^a	6
7	RG7446 ^a	7
8	“RG 7446” ^a	6
9	ro5541267 ^a	98
10	“ro 5541267” ^a	0
11	ro-5541267 ^a	0
12	“1422185-06-5” ^a	0
13	“1380723-44-3” ^a	33
14	52CMI0WC3Y ^a	0
15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 ^a	1.153
16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 in „trials“ ^a	1.130
	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“: ab 17.03.2021	290
^a word variations have been searched		

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	05.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	217
S2	atezolizumab*	4.089
S3	MPDL3280a	162
S4	("MPDL 3280a")	488
S5	MPDL-3280a	488
S6	RG-7446	32
S7	RG7446	3
S8	("RG 7446")	32
S9	ro5541267	0
S10	("ro 5541267")	2
S11	ro-5541267	2
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	3.823
S14	52CMI0WC3Y	0
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	4.403
S16	ti,ab(random*)	1.488.691
S17	ti,ab,su(placebo*)	455.491
S18	(ti,ab(double p/0 blind*))	209.591
S19	S18 OR S17 OR S16	1.753.169
S20	S19 AND S15	882

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	17.03.2021	
Zeitsegment	05.12.2019 bis 17.03.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	292
S2	atezolizumab*	7.038
S3	MPDL3280a	165
S4	("MPDL 3280a")	502
S5	MPDL-3280a	502
S6	RG-7446	32
S7	RG7446	3
S8	("RG 7446")	32
S9	ro5541267	0
S10	("ro 5541267")	4
S11	ro-5541267	4
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	6.437
S14	52CMI0WC3Y	0
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	7.353
S16	ti,ab(random*)	1.657.272
S17	ti,ab,su(placebo*)	484.172
S18	(ti,ab(double p/0 blind*))	224.136
S19	S18 OR S17 OR S16	1.931.772
S20	S19 AND S15	1.433
S21	S20 AND ud(>=20191205)	588

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® (http://search.proquest.com/professional/advanced)	Dialog®
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	17.03.2021 bis 02.05.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	tecentriq*	376
S2	atezolizumab*	10.497
S3	MPDL3280a	165
S4	("MPDL 3280a")	512
S5	MPDL-3280a	512
S6	RG-7446	34
S7	RG7446	4
S8	("RG 7446")	34
S9	ro5541267	0
S10	("ro 5541267")	4
S11	ro-5541267	4
S12	1422185-06-5	0
S13	1380723-44-3	9.686
S14	52CMI0WC3Y	0
S15	S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	10.812
S16	ti,ab(random*)	1.797.143
S17	ti,ab,su(placeholder*)	507.736
S18	(ti,ab(double p/0 blind*))	235.409
S19	S18 OR S17 OR S16	2.079.943
S20	S19 AND S15	2.020
S21	S20 AND ud(>=20210317)	672

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov , Basic Search	
Datum der Suche	02.05.2022	
Probesuche	Suchbegriffe [Basic Search]	Treffer
1	(tecentriq) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230
2	(atezolizumab) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230
3	(MPDL3280a) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230
4	("MPDL 3280a") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230
5	(MPDL-3280a) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov , Basic Search	
Datum der Suche	02.05.2022	
6	(RG-7446) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230
7	(RG7446) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230
8	("RG 7446") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230
9	(ro5541267) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	42
10	(ro-5541267) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	42
11	("ro 5541267") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	42
12	(1422185-06-5) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
13	(1380723-44-3) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
14	(52CMI0WC3Y) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
Finale Suchstrategie	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR "MPDL 3280a" OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR "RG 7446" OR ro5541267 OR ro-5541267 OR "ro 5541267") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	230

Studienregister	<u>EU Clinical Trials Register</u>	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	02.05.2022	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	tecentriq AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	63
2	atezolizumab AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	81
3	MPDL3280a AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	43
4	“MPDL 3280a” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
5	MPDL-3280a AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
6	RG-7446 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
7	RG7446 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	1
8	“RG 7446” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
9	ro5541267 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	48
10	ro-5541267 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
11	“ro 5541267” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
12	1422185-06-5 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
13	1380723-44-3 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	20
14	52CMI0WC3Y AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
Finale Suchstrategie	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR RG7446 OR ro5541267 OR 1380723-44-3) AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	82

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx (Advanced Search)	
Datum der Suche	02.05.2022	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	Tecentriq [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	217 Einträge in 66 Studien
2	atezolizumab [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	425 Einträge in 220 Studien
3	MPDL3280a [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	285 Einträge in 62 Studien
4	MPDL 3280a [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
5	MPDL-3280a [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
6	RG-7446 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
7	RG7446 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
8	RG 7446 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx (Advanced Search)	
Datum der Suche	02.05.2022	
9	ro5541267 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	479 Einträge in 223 Studien
10	ro-5541267 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
11	ro 5541267 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
12	1422185-06-5 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
13	1380723-44-3 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	57 Einträge für 16 Studien
14	52CMI0WC3Y [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	0 Einträge in 0 Studien
Finale Suchstrategie	tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR ro5541267 OR 1380723-44-3 [Intervention] AND lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC [Condition] Recruiting Status is ALL	492 Einträge in 236 Studien
Gesamttreffer: 236		
Duplikate: 20		
Verbleibende Treffer: 216		

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

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund siehe Tabelle 4-4
[1]	F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: 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. Stand: 31.03.2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01896400/full [aufgerufen am: 05.12.2019]	A6
[2]	Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: 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). Stand: 31.05.2018. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01483723/full [aufgerufen am: 05.12.2019]	A6
[3]	Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT04267237. A Study of the Efficacy and Safety of RO7198457 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone Following Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy in Participants Who Are ctDNA Positive After Surgical Resection of Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 29.02.2020. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02080377/full [aufgerufen am: 17.03.2021]	A6
[4]	Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT04611776. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy, With or Without Atezolizumab, in Patients Who Are ctDNA Positive After Complete Surgical Resection of Stage IB to Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 30.11.2020. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02184059/full [aufgerufen am: 17.03.2021]	A6
[5]	Genentech Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2019-003449-14-GB. A Study of the Efficacy and Safety of RO7198457 in Combination with Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone Following Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy in Patients Who are CtDNA Positive after Surgical Resection of Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 30.11.2020. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02186812/full [aufgerufen am: 17.03.2021]	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	230	229	1
ICTRP	216	214	2
EU-CTR	82	81	1
Summe	$\Sigma = 528$	$\Sigma = 524$	$\Sigma = 4$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT01846416	ClinicalTrials.gov: 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] [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846416 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A5
[002]	NCT01903993	ClinicalTrials.gov: 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" [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903993 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A1
[003]	NCT02008227	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008227 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[004]	NCT02013219	ClinicalTrials.gov: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[005]	NCT02031458	ClinicalTrials.gov: NCT02031458. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031458 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[006]	NCT02117167	ClinicalTrials.gov: NCT02117167. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[007]	NCT02298153	ClinicalTrials.gov: 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) [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298153 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2017.	A5
[008]	NCT02314481	ClinicalTrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[009]	NCT02366143	ClinicalTrials.gov: 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) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366143 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[010]	NCT02367781	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) [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367781 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[011]	NCT02367794	ClinicalTrials.gov: 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] [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367794 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[012]	NCT02400814	ClinicalTrials.gov: NCT02400814. MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400814 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[013]	NCT02403271	ClinicalTrials.gov: NCT02403271. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A5
[014]	NCT02409342	ClinicalTrials.gov: 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] [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409342 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[015]	NCT02409355	ClinicalTrials.gov: 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) [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409355 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A1
[016]	NCT02463994	ClinicalTrials.gov: NCT02463994. A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC [online]. Stand: 02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463994 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A5
[017]	NCT02495636	ClinicalTrials.gov: NCT02495636. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495636 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2017.	A5
[018]	NCT02523469	ClinicalTrials.gov: NCT02523469. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[019]	NCT02525757	ClinicalTrials.gov: NCT02525757. MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525757 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[020]	NCT02543645	ClinicalTrials.gov: NCT02543645. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543645 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2018.	A5
[021]	NCT02599454	ClinicalTrials.gov: NCT02599454. Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599454 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[022]	NCT02630186	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A5
[023]	NCT02657434	ClinicalTrials.gov: 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) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657434 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[024]	NCT02664935	ClinicalTrials.gov: NCT02664935. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[025]	NCT02666105	ClinicalTrials.gov: NCT02666105. Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[026]	NCT02716038	ClinicalTrials.gov: NCT02716038. Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716038 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[027]	NCT02748889	ClinicalTrials.gov: NCT02748889. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748889 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2018.	A1
[028]	NCT02763579	ClinicalTrials.gov: NCT02763579. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763579 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[029]	NCT02813785	ClinicalTrials.gov: NCT02813785. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813785 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[030]	NCT02848651	ClinicalTrials.gov: NCT02848651. A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848651 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[031]	NCT02876510	ClinicalTrials.gov: NCT02876510. ACTolog in Patients With Solid Cancers [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876510 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[032]	NCT02919449	ClinicalTrials.gov: NCT02919449. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919449 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[033]	NCT02927301	ClinicalTrials.gov: NCT02927301. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927301 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[034]	NCT02992912	ClinicalTrials.gov: NCT02992912. Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992912 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[035]	NCT02994576	ClinicalTrials.gov: NCT02994576. Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A5
[036]	NCT03014648	ClinicalTrials.gov: NCT03014648. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[037]	NCT03023423	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[038]	NCT03035890	ClinicalTrials.gov: NCT03035890. Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[039]	NCT03041311	ClinicalTrials.gov: NCT03041311. Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041311 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[040]	NCT03050060	ClinicalTrials.gov: NCT03050060. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[041]	NCT03059667	ClinicalTrials.gov: NCT03059667. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059667 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[042]	NCT03074513	ClinicalTrials.gov: NCT03074513. Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074513 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[043]	NCT03102242	ClinicalTrials.gov: NCT03102242. Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102242 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[044]	NCT03170960	ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[045]	NCT03176173	ClinicalTrials.gov: NCT03176173. Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[046]	NCT03178552	ClinicalTrials.gov: NCT03178552. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[047]	NCT03191786	ClinicalTrials.gov: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With a Single-Agent Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Doublet Chemotherapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[048]	NCT03212469	ClinicalTrials.gov: NCT03212469. A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[049]	NCT03228368	ClinicalTrials.gov: NCT03228368. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2017.	A5
[050]	NCT03228537	ClinicalTrials.gov: NCT03228537. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228537 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[051]	NCT03228667	ClinicalTrials.gov: NCT03228667. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[052]	NCT03232593	ClinicalTrials.gov: NCT03232593. A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232593 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[053]	NCT03262454	ClinicalTrials.gov: NCT03262454. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262454 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[054]	NCT03285763	ClinicalTrials.gov: 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) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285763 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[055]	NCT03289962	ClinicalTrials.gov: NCT03289962. A Study of Autogene Cevumeran (RO7198457) as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289962 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[056]	NCT03313804	ClinicalTrials.gov: NCT03313804. Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[057]	NCT03321695	ClinicalTrials.gov: NCT03321695. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321695 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2017.	A5
[058]	NCT03337698	ClinicalTrials.gov: NCT03337698. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337698 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[059]	NCT03371992	ClinicalTrials.gov: NCT03371992. Pilot Study of Nilotinib 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[060]	NCT03438318	ClinicalTrials.gov: NCT03438318. Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438318 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[061]	NCT03455556	ClinicalTrials.gov: NCT03455556. Anetumab Ravnansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455556 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[062]	NCT03456063	ClinicalTrials.gov: 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) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456063 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A6
[063]	NCT03498222	ClinicalTrials.gov: NCT03498222. Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498222 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[064]	NCT03511391	ClinicalTrials.gov: NCT03511391. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A1
[065]	NCT03526887	ClinicalTrials.gov: NCT03526887. Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[066]	NCT03526900	ClinicalTrials.gov: NCT03526900. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526900 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[067]	NCT03540420	ClinicalTrials.gov: NCT03540420. Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540420 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[068]	NCT03544723	ClinicalTrials.gov: NCT03544723. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[069]	NCT03559647	ClinicalTrials.gov: NCT03559647. The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559647 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[070]	NCT03563716	ClinicalTrials.gov: NCT03563716. A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563716 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[071]	NCT03600701	ClinicalTrials.gov: NCT03600701. Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600701 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[072]	NCT03616691	ClinicalTrials.gov: NCT03616691. Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC [online]. Stand: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616691 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2018.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[073]	NCT03644823	ClinicalTrials.gov: NCT03644823. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced Advanced NSCLC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644823 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[074]	NCT03645330	ClinicalTrials.gov: NCT03645330. A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic NSCLC (J-TAIL) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645330 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[075]	NCT03647956	ClinicalTrials.gov: NCT03647956. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647956 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A5
[076]	NCT03654833	ClinicalTrials.gov: NCT03654833. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654833 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[077]	NCT03656094	ClinicalTrials.gov: NCT03656094. Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors [online]. Stand: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A1
[078]	NCT03689855	ClinicalTrials.gov: NCT03689855. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689855 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[079]	NCT03693014	ClinicalTrials.gov: NCT03693014. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[080]	NCT03713944	ClinicalTrials.gov: NCT03713944. Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713944 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[081]	NCT03735121	ClinicalTrials.gov: NCT03735121. A Study to Investigate Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735121 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[082]	NCT03762018	ClinicalTrials.gov: NCT03762018. BEAT-meso: Bevacizumab and Atezolizumab in Malignant Pleural Mesothelioma [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03762018 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[083]	NCT03774732	ClinicalTrials.gov: NCT03774732. PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[084]	NCT03782207	ClinicalTrials.gov: NCT03782207. A Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782207 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[085]	NCT03786419	ClinicalTrials.gov: NCT03786419. A Study of Atezolizumab in Unresectable or Advaced Malignant Pleural Mesothelioma [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786419 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[086]	NCT03786692	ClinicalTrials.gov: NCT03786692. Phase II Randomized Trial of Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab+/- Atezolizumab in Stage IV NSCLC [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786692 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[087]	NCT03790397	ClinicalTrials.gov: NCT03790397. Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790397 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[088]	NCT03801304	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801304 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[089]	NCT03811002	ClinicalTrials.gov: NCT03811002. Testing the Addition of a New Immunotherapy Drug, Atezolizumab (MPDL3280A), to the Usual Chemoradiation (CRT) Therapy Treatment for Limited Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811002 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[090]	NCT03829501	ClinicalTrials.gov: NCT03829501. Safety and Efficacy of KY1044 and Atezolizumab in Advanced Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829501 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[091]	NCT03830918	ClinicalTrials.gov: NCT03830918. Niraparib, Temozolomide and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830918 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[092]	NCT03836066	ClinicalTrials.gov: NCT03836066. Atezolizumab Plus Bevacizumab in First Line NSCLC Patients [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836066 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[093]	NCT03841110	ClinicalTrials.gov: NCT03841110. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[094]	NCT03896074	ClinicalTrials.gov: NCT03896074. Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First Line in NSCLC Patients (BEAT) [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896074 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2019.	A1
[095]	NCT03911219	ClinicalTrials.gov: NCT03911219. Impact of eHealth Monitoring on Overall Survival in Patients With Metastatic NSCLC Extensive-stage SCLC Advanced TNBC Under First-line Treatment With Atezolizumab Plus Chemotherapy [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911219 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[096]	NCT03915678	ClinicalTrials.gov: NCT03915678. Atezolizumab Combined With BDB001 AnD Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915678 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[097]	NCT03922997	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922997 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[098]	NCT03926260	ClinicalTrials.gov: NCT03926260. Early Assessment of Response to Treatment of Metastatic Lung Tumors Based on Circulating Tumor DNA [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926260 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[099]	NCT03976518	ClinicalTrials.gov: NCT03976518. Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Rare Histologies (CHANCE Trial) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976518 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[100]	NCT03977194	ClinicalTrials.gov: NCT03977194. Atezolizumab in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Receiving Carboplatin Paclitaxel Chemotherapy [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977194 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[101]	NCT03977467	ClinicalTrials.gov: NCT03977467. Atezolizumab and Tiragolumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977467 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[102]	NCT03991403	ClinicalTrials.gov: NCT03991403. Study of Atezolizumab Combination Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in EGRF Mutation or ALK Translocation NSCLC [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991403 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[103]	NCT04028050	ClinicalTrials.gov: NCT04028050. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028050 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[104]	NCT04042558	ClinicalTrials.gov: NCT04042558. A Study Evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (+/-Bevacizumab) for Patients With Stage IIIB/IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, ALK Rearrangement or ROS1 Fusion Progressing After Targeted Therapies [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042558 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[105]	NCT04059887	ClinicalTrials.gov: NCT04059887. Evaluation of Blood TMB for the Efficacy of Atezolizumab [BUDDY] [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04059887 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[106]	NCT04081688	ClinicalTrials.gov: NCT04081688. Atezolizumab and Varlilumab in Combination With Radiation Therapy for NSCLC [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081688 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[107]	NCT04099836	ClinicalTrials.gov: NCT04099836. Atezolizumab and Bevacizumab in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099836 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[108]	NCT04101357	ClinicalTrials.gov: NCT04101357. Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy Trial of BNT411 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101357 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[109]	NCT04107168	ClinicalTrials.gov: NCT04107168. Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[110]	NCT04115410	ClinicalTrials.gov: NCT04115410. PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[111]	NCT04116320	ClinicalTrials.gov: NCT04116320. Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[112]	NCT04136470	ClinicalTrials.gov: NCT04136470. BioForte Technology for in Silico Identification of Candidates for a New Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136470 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[113]	NCT04145232	ClinicalTrials.gov: NCT04145232. AImmune - Artificial Intelligence Algorithm for Identification of Immunogenic Neoepitopes of Cancer to Predict and Boost Patient's Response to Immunotherapies [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145232 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[114]	NCT04147351	ClinicalTrials.gov: NCT04147351. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin or Cisplatin, and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147351 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[115]	NCT04157985	ClinicalTrials.gov: NCT04157985. Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[116]	NCT04194203	ClinicalTrials.gov: NCT04194203. A Study of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel or Pemetrexed With or Without Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower151) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194203 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[117]	NCT04214262	ClinicalTrials.gov: NCT04214262. Testing the Addition of the Drug Atezolizumab to the Usual Radiation Treatment for Patients With Early Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214262 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[118]	NCT04221529	ClinicalTrials.gov: NCT04221529. Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221529 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[119]	NCT04245085	ClinicalTrials.gov: NCT04245085. ABC-lung: Atezolizumab, Bevacizumab and Chemotherapy in EGFR-mutant Non-small Cell Lung Carcinoma [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245085 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[120]	NCT04253145	ClinicalTrials.gov: NCT04253145. Study to Assess Safety, Tolerability, Efficacy of PM01183 and Atezolizumab in Patients w/ Advanced Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253145 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[121]	NCT04256421	ClinicalTrials.gov: NCT04256421. A Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256421 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[122]	NCT04267237	ClinicalTrials.gov: NCT04267237. A Study of the Efficacy and Safety of RO7198457 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone Following Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy in Participants Who Are ctDNA Positive After Surgical Resection of Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267237 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A6
[123]	NCT04268368	ClinicalTrials.gov: NCT04268368. Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[124]	NCT04273061	ClinicalTrials.gov: NCT04273061. Investigating the Effects of Atezolizumab in People Whose Tumour DNA or RNA Indicates Possible Sensitivity [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04273061 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[125]	NCT04294810	ClinicalTrials.gov: NCT04294810. A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Compared With Placebo in Combination With Atezolizumab in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic PD-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294810 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[126]	NCT04302025	ClinicalTrials.gov: NCT04302025. A Study of Multiple Therapies in Biomarker-Selected Patients With Resectable Stages IB-III Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302025 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[127]	NCT04308785	ClinicalTrials.gov: NCT04308785. A Study of Atezolizumab With or Without Tiragolumab Consolidation in Limited Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04308785 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[128]	NCT04310020	ClinicalTrials.gov: NCT04310020. Study of Radiation Therapy Followed by Atezolizumab in Stage II or III Non-small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310020 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[129]	NCT04312308	ClinicalTrials.gov: NCT04312308. A Study for Identification of Predictive Immune Biomarker for Atezolizumab Therapy in NSCLC Patients [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04312308 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[130]	NCT04321330	ClinicalTrials.gov: NCT04321330. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Tecentriq) in Previously-Treated Patients With Advanced Thymic Carcinoma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321330 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[131]	NCT04334941	ClinicalTrials.gov: NCT04334941. Testing Maintenance Therapy for Small Cell Lung Cancer in Patients With SLFN11 Positive Biomarker [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334941 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[132]	NCT04355806	ClinicalTrials.gov: NCT04355806. Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on NSCLC Patients Receiving PD-1 PD-L1 Inhibitors [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355806 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[133]	NCT04367311	ClinicalTrials.gov: NCT04367311. Adjuvant Treatment With Cisplatin-based Chemotherapy Plus Concomitant Atezolizumab in Patients With Stage I (Tumors \geq 4cm), IIA, IIB, and Select IIIA [T3N1-2, T4N0-2] Resected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and the Clearance of Circulating Tumor DNA (ctDNA) [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04367311 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[134]	NCT04373369	ClinicalTrials.gov: NCT04373369. Vorolanib + Atezolizumab as Maintenance Therapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373369 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[135]	NCT04396535	ClinicalTrials.gov: NCT04396535. Docetaxel With or Without Bintrafusp Alfa for the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396535 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[136]	NCT04402788	ClinicalTrials.gov: NCT04402788. Testing the Addition of Radiation Therapy to the Usual Immune Therapy Treatment (Atezolizumab) for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, The RAPTOR Trial [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402788 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[137]	NCT04422210	ClinicalTrials.gov: NCT04422210. A Study Evaluating The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Efficacy Of Venetoclax In Combination With Atezolizumab, Carboplatin, And Etoposide In Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04422210 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[138]	NCT04426825	ClinicalTrials.gov: NCT04426825. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Patients With EGFR Mutation Positive Stage IIIB-IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04426825 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[139]	NCT04436406	ClinicalTrials.gov: NCT04436406. PDL1 Expression in Cancer (PECAN Study) [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436406 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[140]	NCT04440735	ClinicalTrials.gov: NCT04440735. A Study of DSP107 Alone and in Combination With Atezolizumab for Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04440735 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[141]	NCT04442126	ClinicalTrials.gov: NCT04442126. A Study of NM21-1480 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442126 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[142]	NCT04449874	ClinicalTrials.gov: NCT04449874. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 Alone or in Combination in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04449874 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[143]	NCT04462276	ClinicalTrials.gov: NCT04462276. Thoracic Radiotherapy With Atezolizumab in Small Cell Lung cancer Extensive Disease [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462276 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[144]	NCT04465942	ClinicalTrials.gov: NCT04465942. Immunotherapy in Lung Cancer: Treatment After IO Cessation [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465942 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[145]	NCT04467723	ClinicalTrials.gov: NCT04467723. Combination of Atezolizumab and Pirfenidone in Second-line and Beyond NSCLC [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04467723 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[146]	NCT04471415	ClinicalTrials.gov: NCT04471415. First-in-human Study of DRP-104 (Sirpiglenastat) as Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471415 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[147]	NCT04471428	ClinicalTrials.gov: NCT04471428. Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Versus Docetaxel in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With an Anti-PD-L1/PD-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471428 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[148]	NCT04480372	ClinicalTrials.gov: NCT04480372. SAKK 17/18 (ORIGIN) MPM & NSCLC >1st Line Gemci & Atezo Ph II [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480372 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[149]	NCT04487756	ClinicalTrials.gov: NCT04487756. Combination of Atezolizumab With Dendritic Cell Vaccine in Patients With Lung Cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487756 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[150]	NCT04501497	ClinicalTrials.gov: NCT04501497. Prospective Multicenter Observational Study of Atezolizumab Combination Therapy in Lung Cancer (J-TAIL-2) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501497 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[151]	NCT04504669	ClinicalTrials.gov: NCT04504669. First Time in Human Study of AZD8701 With or Without Durvalumab in Participants With Advanced Solid Tumours [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04504669 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[152]	NCT04512430	ClinicalTrials.gov: NCT04512430. Neo-DIANA: Neoadjuvant Treatment for EGFR Mutated Patients [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04512430 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[153]	NCT04513925	ClinicalTrials.gov: NCT04513925. A Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared With Durvalumab in Participants With Locally Advanced, Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513925 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[154]	NCT04516070	ClinicalTrials.gov: NCT04516070. Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Patients With Small Cell Lung Cancer Brain Metastasis [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516070 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[155]	NCT04549428	ClinicalTrials.gov: NCT04549428. Atezolizumab Plus 8 Gy Single-fraction Radiotherapy for Advanced Oligoprogressive NSCLC [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549428 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[156]	NCT04560686	ClinicalTrials.gov: NCT04560686. Bintrafusp Alfa Before Surgery for the Treatment of Untreated Resectable Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560686 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[157]	NCT04560972	ClinicalTrials.gov: NCT04560972. LB-100, Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab for the Treatment of Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560972 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[158]	NCT04563338	ClinicalTrials.gov: NCT04563338. An Exploratory Study of Atezolizumab and Bevacizumab in Hepatocellular Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Liver Metastases (INTEGRATE) [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04563338 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[159]	NCT04591431	ClinicalTrials.gov: NCT04591431. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[160]	NCT04610684	ClinicalTrials.gov: NCT04610684. Chemotherapy and Atezolizumab for Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) With Untreated, Asymptomatic Brain Metastases [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610684 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[161]	NCT04611776	ClinicalTrials.gov: NCT04611776. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy, With or Without Atezolizumab, in Patients Who Are ctDNA Positive After Complete Surgical Resection of Stage IB to Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04611776 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A6
[162]	NCT04619797	ClinicalTrials.gov: NCT04619797. A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Participants With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04619797 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[163]	NCT04622228	ClinicalTrials.gov: NCT04622228. Study of Low-Dose Radiotherapy (LDRT) Concurrent Cisplatin/Carboplatin Plus Etoposide With Atezolizumab for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622228 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[164]	NCT04631029	ClinicalTrials.gov: NCT04631029. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Entinostat, to the Usual Chemotherapy and Immunotherapy Treatment (Atezolizumab, Carboplatin and Etoposide) for Previously Untreated Aggressive Lung Cancer That Has Spread [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631029 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[165]	NCT04631731	ClinicalTrials.gov: NCT04631731. Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[166]	NCT04636762	ClinicalTrials.gov: NCT04636762. A Study of Concurrent Chemoradiation With Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC) [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636762 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[167]	NCT04638751	ClinicalTrials.gov: NCT04638751. ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[168]	NCT04639245	ClinicalTrials.gov: NCT04639245. Genetically Engineered Cells (MAGE-A1-specific T Cell Receptor-transduced Autologous T-cells) and Atezolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer, Urothelial Cancer, or Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639245 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[169]	NCT04660097	ClinicalTrials.gov: NCT04660097. Alotinib Plus Durvalumab-Platinum-Etoposide in First-line Treatment Extensive Small-cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660097 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[170]	NCT04663438	ClinicalTrials.gov: NCT04663438. Real World Study of Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy in Chinese Patients With ES-SCLC [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663438 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[171]	NCT04665856	ClinicalTrials.gov: NCT04665856. Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665856 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[172]	NCT04670107	ClinicalTrials.gov: NCT04670107. The Combination of Anlotinib and Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC Patients With Multi-line Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670107 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2020.	A5
[173]	NCT04690686	ClinicalTrials.gov: NCT04690686. Immunopheresis Alone or in Combination With Paclitaxel or Atezolizumab in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690686 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[174]	NCT04691817	ClinicalTrials.gov: NCT04691817. Tocilizumab and Atezolizumab in Adults With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Refractory to 1st Line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691817 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[175]	NCT04696575	ClinicalTrials.gov: NCT04696575. Lamivudine in Combination With Chemoimmunotherapy for the Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696575 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[176]	NCT04696939	ClinicalTrials.gov: NCT04696939. Combined Atezolizumab and Chemotherapy (Carboplatin Plus Etoposide) in Neoadjuvant Treating Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696939 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[177]	NCT04712877	ClinicalTrials.gov: NCT04712877. Testing Tumor Tissue and Blood to Help Select Personalized Treatments for Patients With Suspected Lung Cancers [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712877 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[178]	NCT04713891	ClinicalTrials.gov: NCT04713891. A Study of KF-0210 in Advanced Solid Tumors Patients [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713891 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[179]	NCT04730999	ClinicalTrials.gov: NCT04730999. Efficacy and Safety Study of a New Therapeutic Strategy in the Treatment of Extended-Disease Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730999 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[180]	NCT04776447	ClinicalTrials.gov: NCT04776447. Atezolizumab Plus Induction Chemotherapy Plus CT-radiotherapy. (APOLO) [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776447 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[181]	NCT04789668	ClinicalTrials.gov: NCT04789668. Bintrafusp Alfa and Pimasertib for the Treatment of Patients With Brain Metastases [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789668 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[182]	NCT04818983	ClinicalTrials.gov: NCT04818983. The Biomarker Exploratory Study in Prospective Multicenter Observational Study of Atezolizumab Combination Therapy in Lung Cancer (J-TAIL-2) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818983 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[183]	NCT04832854	ClinicalTrials.gov: NCT04832854. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Neoadjuvant and Adjuvant Tiragolumab Plus Atezolizumab, With or Without Platinum-Based Chemotherapy, in Participants With Previously Untreated Locally Advanced Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04832854 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[184]	NCT04865250	ClinicalTrials.gov: NCT04865250. Predicting Response to Neoadjuvant ATEZOLIZUMAB Plus Carboplatin/Nab Paclitaxel in Resectable Non-squamous NSCLC [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865250 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[185]	NCT04902040	ClinicalTrials.gov: NCT04902040. Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[186]	NCT04911166	ClinicalTrials.gov: NCT04911166. Phase I Trial of Atezolizumab and Interleukin-12 Gene Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression on First-Line Immunotherapy With or Without Chemotherapy [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04911166 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[187]	NCT04919369	ClinicalTrials.gov: NCT04919369. All-Trans Retinoic Acid (ATRA) and Atezolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919369 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[188]	NCT04919382	ClinicalTrials.gov: NCT04919382. Temozolomide and Atezolizumab as Second Line for the Treatment of Metastatic or Recurrent Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919382 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[189]	NCT04920981	ClinicalTrials.gov: NCT04920981. Atezolizumab Combined With Chemotherapy in Extensive Stage SCLC [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920981 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[190]	NCT04923776	ClinicalTrials.gov: NCT04923776. Liver Directed RT + Chemo-immunotherapy for ES-SCLC [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923776 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[191]	NCT04924374	ClinicalTrials.gov: NCT04924374. Microbiota Transplant in Advanced Lung Cancer Treated With Immunotherapy [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924374 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[192]	NCT04958811	ClinicalTrials.gov: NCT04958811. Tiragolumab With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Previously-Treated Advanced Non-squamous NSCLC [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04958811 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[193]	NCT04971187	ClinicalTrials.gov: NCT04971187. Bintrafusp Alfa With Pemetrexed and Platinum-Based Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04971187 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[194]	NCT04984811	ClinicalTrials.gov: NCT04984811. NT-I7 in Combination With Atezolizumab in Previously Untreated, PD-L1-expressing, Locally Advanced or Metastatic NSCLC [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04984811 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[195]	NCT04989283	ClinicalTrials.gov: NCT04989283. Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Atezolizumab, to the Usual Chemotherapy Treatment During Radiation Therapy for Superior Sulcus Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989283 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A2
[196]	NCT04991025	ClinicalTrials.gov: NCT04991025. A Study of Chemotherapy and Certolizumab in People Who Have Lung Cancer That Can Be Treated With Surgery [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991025 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[197]	NCT04992715	ClinicalTrials.gov: NCT04992715. PD-L1 Expression in Lung Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992715 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[198]	NCT04996017	ClinicalTrials.gov: NCT04996017. Atezolizumab Versus Placebo for the Adjuvant Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma (Atezomeso) [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04996017 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A1
[199]	NCT05001347	ClinicalTrials.gov: NCT05001347. A Clinical Study of TJ004309 With Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Patients With Ovarian Cancer and Selected Solid Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05001347 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[200]	NCT05001880	ClinicalTrials.gov: NCT05001880. Chemotherapy With or Without Immunotherapy for Peritoneal Mesothelioma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05001880 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[201]	NCT05007769	ClinicalTrials.gov: NCT05007769. Ramucirumab, Atezolizumab and N-803 After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007769 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[202]	NCT05025514	ClinicalTrials.gov: NCT05025514. Retrospective Study of COVID-19 Vaccines in Patients Undergoing Immunotherapy for Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05025514 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[203]	NCT05034055	ClinicalTrials.gov: NCT05034055. Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy(SBRT) Followed by Atezolizumab Tiragolumab in Treatment-naive Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05034055 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2021.	A5
[204]	NCT05047250	ClinicalTrials.gov: NCT05047250. A Study of Atezolizumab Compared With Platinum Doublet Chemotherapy for PD-L1 Highly Expressed, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047250 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[205]	NCT05055908	ClinicalTrials.gov: NCT05055908. Severe Adverse Events Biomarkers Investigation on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05055908 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[206]	NCT05055947	ClinicalTrials.gov: NCT05055947. Efficacy Biomarker Investigation on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05055947 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[207]	NCT05055999	ClinicalTrials.gov: NCT05055999. Tumor Microenvironment Surveillance on Simultaneous Liver Metastases Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05055999 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[208]	NCT05058651	ClinicalTrials.gov: NCT05058651. Evaluating the Addition of the Immunotherapy Drug Atezolizumab to Standard Chemotherapy Treatment for Metastatic Small Cell Neuroendocrine Carcinomas That Originate Outside the Lung [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05058651 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[209]	NCT05063552	ClinicalTrials.gov: NCT05063552. Testing the Use of Investigational Drugs Atezolizumab and/or Bevacizumab With or Without Standard Chemotherapy in the Second-Line Treatment of Advanced-Stage Head and Neck Cancers [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05063552 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[210]	NCT05069935	ClinicalTrials.gov: NCT05069935. FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[211]	NCT05091567	ClinicalTrials.gov: NCT05091567. A Phase III, Open-Label Study of Maintenance Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05091567 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[212]	NCT05092373	ClinicalTrials.gov: NCT05092373. Tumor Treating Fields Therapy in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Advanced Solid Tumors Involving the Abdomen or Thorax [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092373 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[213]	NCT05102214	ClinicalTrials.gov: NCT05102214. HLX301 (TIGIT×PDL1 Bispecific) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05102214 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[214]	NCT05171777	ClinicalTrials.gov: NCT05171777. A Study to Evaluate Participant and Healthcare Professional Reported Preference for Subcutaneous Atezolizumab Compared With Intravenous Atezolizumab Formulation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05171777 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A3
[215]	NCT05191797	ClinicalTrials.gov: NCT05191797. Bomedemstat and Maintenance Immunotherapy for Treatment of Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05191797 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[216]	NCT05195619	ClinicalTrials.gov: NCT05195619. Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05195619 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[217]	NCT05224141	ClinicalTrials.gov: NCT05224141. Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) or Atezolizumab in Combination With Chemotherapy in First Line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-008, KEYVIBE-008) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05224141 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[218]	NCT05240131	ClinicalTrials.gov: NCT05240131. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of GB1211 (a Galectin-3 Inhibitor) in Combination With Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05240131 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[219]	NCT05253053	ClinicalTrials.gov: NCT05253053. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TT-00420 as Monotherapy and Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05253053 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[220]	NCT05255302	ClinicalTrials.gov: NCT05255302. De-escalation Immunotherapy mAintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255302 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
[221]	NCT05259319	ClinicalTrials.gov: NCT05259319. Study Evaluating the Safety and the Efficacy of Combination of Atezolizumab, Tiragolumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Oligometastatic Multiorgan (IMMUNOs-SBRT) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259319 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[222]	NCT05260606	ClinicalTrials.gov: NCT05260606. Imaging Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05260606 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[223]	NCT05261438	ClinicalTrials.gov: NCT05261438. Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05261438 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[224]	NCT05295212	ClinicalTrials.gov: NCT05295212. Efficacy and Biomarker Explanation on Resectable Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05295212 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[225]	NCT05296603	ClinicalTrials.gov: NCT05296603. Efficacy and Biomarker Explanation of IBI-322 Plus Lenvatinib on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296603 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[226]	NCT05325684	ClinicalTrials.gov: NCT05325684. PD-L1 Inhibitor Rechallenge After PD-1 Immunotherapy for Patients With Solid Tumor Beyond Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05325684 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[227]	NCT05334329	ClinicalTrials.gov: NCT05334329. Genetically Engineered Cells (COH06) With or Without Atezolizumab for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With PD-1 and/or PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05334329 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[228]	NCT05340309	ClinicalTrials.gov: NCT05340309. Subcutaneous Atezolizumab for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05340309 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A5
[229]	NCT05344209	ClinicalTrials.gov: NCT05344209. Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Treatment +/- UV1 Vaccination in Patients With Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05344209 . [Zugriff: 02.05.2022]. 2022.	A1
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[230]	EUCTR2013-000177-69	ICTRP: ECTR2013-000177-69. 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 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A5
[231]	EUCTR2013-001142-34	ICTRP: ECTR2013-001142-34. 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 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[232]	EUCTR2013-003330-32	ICTRP: EUCTR2013-003330-32. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH PD L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003330-32 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A5
[233]	EUCTR2013-003331-30	ICTRP: EUCTR2013-003331-30. 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 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A1
[234]	EUCTR2014-003106-33	ICTRP: EUCTR2014-003106-33. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+ CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A1
[235]	EUCTR2015-000269-30	ICTRP: EUCTR2015-000269-30. AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS - Basket [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A1
[236]	EUCTR2015-003605-42	ICTRP: EUCTR2015-003605-42. 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 IN PATIENTS WHO ARE CHEMOTHERAPY-NAIVE AND HAVE STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[237]	EUCTR2016-002625-11	ICTRP: EUCTR2016-002625-11. AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A5
[238]	EUCTR2016-003795-49	ICTRP: EUCTR2016-003795-49. 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 cancer (SCLC) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[239]	EUCTR2016-005189-75	ICTRP: EUCTR2016-005189-75. 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 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A5
[240]	EUCTR2017-000076-28	ICTRP: EUCTR2017-000076-28. 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) [online]. Stand: 09.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 [Zugriff: 02.05.2022] 2017.	A1
[241]	EUCTR2017-001409-34	ICTRP: EUCTR2017-001409-34. 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 CELL LUNG CANCER (TAIL) [online]. Stand: 06.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[242]	EUCTR2017-004572-62	ICTRP: EUCTR2017-004572-62. A randomized phase II study comparing atezolizumab after concurrent chemo-radiotherapy with chemo-radiotherapy alone in limited disease small-cell lung cancer - ACHILES [online]. Stand: 11.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62 [Zugriff: 02.05.2022] 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[243]	EUCTR2017-005142-29	ICTRP: EUCTR2017-005142-29. PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer - NIRVANA-LUNG [online]. Stand: 04.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A1
[244]	EUCTR2017-005154-11	ICTRP: EUCTR2017-005154-11. 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 cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN) - ATEZO-BRAIN [online]. Stand: 06.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 [Zugriff: 02.05.2022] 2018.	A5
[245]	EUCTR2018-001744-62	ICTRP: EUCTR2018-001744-62. 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 repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors - ARIANES [online]. Stand: 12.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62 [Zugriff: 02.05.2022] 2018.	A5
[246]	EUCTR2018-002607-34	ICTRP: EUCTR2018-002607-34. Phase II, open-label study of atezolizumab in a CoHort of pretreated, Advanced Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with rare histologiCal subtypEs – CHANCE trial - CHANCE TRIAL [online]. Stand: 01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002607-34 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[247]	EUCTR2018-003120-36	ICTRP: EUCTR2018-003120-36. A Phase 1/2 First-in-human Study of the Safety and Efficacy of IMC-C103C as a Single Agent and in Combination with Atezolizumab in HLA-A*0201-positive Patients with Advanced MAGE-A4-positive Cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003120-36 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[248]	EUCTR2018-003172-12	ICTRP: EUCTR2018-003172-12. A Phase 1/2, 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 malignancies - NA [online]. Stand: 08.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[249]	EUCTR2018-003352-20	ICTRP: EUCTR2018-003352-20. 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) - IMBRELLA B [online]. Stand: 06.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A5
[250]	EUCTR2018-004654-17	ICTRP: EUCTR2018-004654-17. 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-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. Stand: 06.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A5
[251]	EUCTR2019-001146-17	ICTRP: EUCTR2019-001146-17. A PHASE IIIB, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE TO INVESTIGATE SAFETY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 08.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001146-17 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[252]	EUCTR2019-001687-30	ICTRP: EUCTR2019-001687-30. A randomised non-comparative open label phase II trial of atezolizumab plus bevacizumab, with carboplatin-paclitaxel or pemetrexed,  [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[253]	EUCTR2019-001707-21	ICTRP: EUCTR2019-001707-21. Single-Arm Phase II-Study in Patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) with Poor Performance Status receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide - SPACE [online]. Stand: 04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001707-21 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[254]	EUCTR2019-002784-10	ICTRP: EUCTR2019-002784-10. A PHASE IIIB, SINGLE ARM STUDY OF CARBOPLATIN OR CISPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 12.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002784-10 [Zugriff: 02.05.2022] 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[255]	EUCTR2019-003916-29	ICTRP: EUCTR2019-003916-29. - TREASURE- Thoracic Radiotherapy with Atezolizumab in Small cell Lung cancer Extensive disease: a randomized, open-label, multicenter phase II study - TREASURE [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003916-29 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[256]	EUCTR2019-004046-16	ICTRP: EUCTR2019-004046-16. A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers - Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[257]	EUCTR2019-004773-29	ICTRP: EUCTR2019-004773-29. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB AND TIRAGOLUMAB COMPARED WITH DURVALUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE NOT PROGRESSED AFTER CONCURRENT PLATINUM-BASED CHEMORADIATION. - SKYSCRAPER-03 [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004773-29 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[258]	EUCTR2020-000100-11	ICTRP: EUCTR2020-000100-11. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF TEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS DOCETAXEL MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH AN ANTI-PD-L1/PD-1 ANTIBODY AND PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY [online]. Stand: 02.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[259]	EUCTR2020-000388-21	ICTRP: EUCTR2020-000388-21. Exploratory study evaluating the potential of immune signature profiling for predicting response in patients with resectable Stage II, IIIA and select IIIB [online]. Stand: 01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000388-21 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[260]	EUCTR2020-002683-31	ICTRP: EUCTR2020-002683-31. A Phase II, single-arm trial of Atezolizumab/Platinum/Etoposide for the treatment of advanced large-cell neuroendocrine cancer of the lung - LCNEC-ALPINE [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002683-31 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[261]	EUCTR2021-001930-20	ICTRP: EUCTR2021-001930-20. A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY OF LURBINECTEDIN IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH ATEZOLIZUMAB AS MAINTENANCE THERAPY IN PARTICIPANTS WITH EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER (ES-SCLC) FOLLOWING FIRST-LINE INDUCTION THERAPY WITH CARBOPLATIN, ETOPOSIDE AND ATEZOLIZUMAB - A study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance [online]. Stand: 03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001930-20 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[262]	EUCTR2021-003266-13	ICTRP: EUCTR2021-003266-13. A PHASE 2 RANDOMISED OPEN TWO-ARM STUDY TO ASSESS THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY COMBINED WITH EXTENSIVE RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER - Com-IT-2 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003266-13 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[263]	EUCTR2021-005034-42	ICTRP: EUCTR2021-005034-42. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005034-42 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[264]	JPRN-JapicCTI-142530	ICTRP: JPRN-JapicCTI-142530. A Randomized Phase 3 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared to Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy [online]. Stand: 04.2020. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142530 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[265]	JPRN-JapicCTI-142596	ICTRP: JPRN-JapicCTI-142596. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-L1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142596 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[266]	JPRN-JapicCTI-152899	ICTRP: JPRN-JapicCTI-152899. 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 [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152899 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[267]	JPRN-JapicCTI-152901	ICTRP: JPRN-JapicCTI-152901. 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 [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152901 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[268]	JPRN-JapicCTI-152942	ICTRP: JPRN-JapicCTI-152942. 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 NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152942 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[269]	JPRN-JapicCTI-163197	ICTRP: JPRN-JapicCTI-163197. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED IN PATIENTS WHO ARE CHEMOTHERAPY-NAIVE AND HAVE STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163197 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[270]	JPRN-JapicCTI-163303	ICTRP: JPRN-JapicCTI-163303. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163303 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[271]	JPRN-JapicCTI-184038	ICTRP: JPRN-JapicCTI-184038. A Phase II Study of Atezolizumab with Bevacizumab for Patients with PD-L1 High Expression Non-Small Cell Non-Squamous Cell Lung Cancer (WJOG10718L Investigator-Initiated Clinical Trial) [online]. Stand: 03.2020. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184038 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[272]	JPRN-JapicCTI-184133	ICTRP: JPRN-JapicCTI-184133. Biomarker study of Atezolizumab with Bevacizumab for Patients with PD-L1 High Expression Non-Small Cell Non-Squamous Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2020. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184133 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[273]	JPRN-JapicCTI-194565	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194565 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[274]	JPRN-JapicCTI-194849	ICTRP: JPRN-JapicCTI-194849. Phase II study of Platinum-Based Doublet Chemotherapy plus Atezolizumab, in completely resected, p-stage II-IIIa NSCLC patients harboring EGFR mutation. (WJOG11719L Investigator-Initiated Clinical Trial) [online]. Stand: 08.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194849 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[275]	JPRN-JapicCTI-195034	ICTRP: JPRN-JapicCTI-195034. A Phase III, double blind, randomized study of Bevacizumab in combination with Carboplatin or Cisplatin + Etoposide + Atezolizumab compared with Carboplatin or Cisplatin + Etoposide + Atezolizumab in patients with untreated ES-SCLC [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-195034 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[276]	JPRN-JapicCTI-205233	ICTRP: JPRN-JapicCTI-205233. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF TIRAGOLUMAB, AN ANTI-TIGIT ANTIBODY, IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH PLACEBO IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE OR METASTATIC PD L1-SELECTED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205233 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[277]	JPRN-jRCT1061200024	ICTRP: JPRN-jRCT1061200024. Phase II Trial of Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab for Previously Untreated Elderly Patients with Advanced Small cell lung cancer (OLCSG 2002-EPAS trial) - OLCSG 2002-EPAS trial [online]. Stand: 02.2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1061200024 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[278]	JPRN-jRCT2031210107	ICTRP: JPRN-jRCT2031210107. LIMITED STAGE SMALL CELL LUNG CANCER (LS-SCLC): A PHASE III RANDOMIZED STUDY OF CHEMORADIATION VERSUS CHEMORADIATION PLUS ATEZOLIZUMAB - NRG-LU005 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210107 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[279]	JPRN-jRCTs031180055	ICTRP: JPRN-jRCTs031180055. Efficacy of anti-PD-L1 antibody in patients with recurrent or advanced non-small lung cancer that is resistant to anti PD-1 antibody - PD-L1 blockade in anti-PD-1 resistant NSCLC [online]. Stand: 01.2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180055 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[280]	JPRN-jRCTs031180363	ICTRP: JPRN-jRCTs031180363. Phase III study of ramucirumab plus docetaxel versus atezolizumab for previously positive PD-L1-negative or weakly positive advanced non-small-cell lung cancer (WJOG10317L) - WJOG10317L [online]. Stand: 10.2020. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180363 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[281]	JPRN-jRCTs031190066	ICTRP: JPRN-jRCTs031190066. A Phase 2 Study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel + bevacizumab for previously-treated patients with NSCLC harboring EGFR mutations. - NEJ043 [online]. Stand: 10.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190066 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[282]	JPRN-jRCTs031190084	ICTRP: JPRN-jRCTs031190084. A phase II study of Atezolizumab for advanced / recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Idiopathic Interstitial Pneumonias - TORG1936 / AMBITIOUS study [online]. Stand: 05.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190084 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[283]	JPRN-jRCTs031200088	ICTRP: JPRN-jRCTs031200088. Feasibility study of ABCP (Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel) therapy and an exploratory study of microbiota in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer - Keihin area's next generation research for checkpoint inhibitor and immunology (Kangaroo-Tail: K-TAIL) 201 [online]. Stand: 12.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200088 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[284]	JPRN-jRCTs031200109	ICTRP: JPRN-jRCTs031200109. A Phase 1/2 Study of Ancer, Radiation plus ICI (immune checkpoint inhibitor) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after progression of ICI - Enhancing ICI: NEJ046A [online]. Stand: 07.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200109 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[285]	JPRN-jRCTs041200032	ICTRP: JPRN-jRCTs041200032. A phase 2 study of atezolizumab with carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance atezolizumab with pemetrexed for elderly patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: CJLSG1902 - NMC-CJLSG1902 [online]. Stand: 05.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200032 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[286]	JPRN-jRCTs041210002	ICTRP: JPRN-jRCTs041210002. Phase II study of carboplatin, etoposide, and atezolizumab for elderly patients with extensive stage small-cell lung cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210002 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[287]	JPRN-jRCTs041210030	ICTRP: JPRN-jRCTs041210030. PhaseII study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Nab-Paclitaxel Chemotherapy in Performance Status 2 Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210030 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[288]	JPRN-jRCTs071200102	ICTRP: JPRN-jRCTs071200102. Phase II study of carboplatin/nab-paclitaxel/atezolizumab combination therapy for advanced non-squamous NSCLC with impaired renal function - LOGIK2002(RESTART) [online]. Stand: 10.2021. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071200102 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[289]	JPRN-UMIN000031584	ICTRP: 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) - RAM+DOC vs Atezo (EMERALD study)(WJOG10317L) [online]. Stand: 04.2020. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035952 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[290]	LBCTR202010462 2	ICTRP: LBCTR2020104622. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ALECTINIB VERSUS ADJUVANT PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB (TUMORS 4 CM) TO STAGE IIIA ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASEPOSITIVE NONSMALL CELL LUNG CANCER - ALINA [online]. Stand: 02.2022. URL: https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4947 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[291]	NCT01846416	ICTRP: NCT01846416. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of MPDL3280A in Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846416 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[292]	NCT01903993	ICTRP: NCT01903993. A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of MPDL3280A (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum Failure [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903993 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[293]	NCT02008227	ICTRP: NCT02008227. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008227 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[294]	NCT02013219	ICTRP: NCT02013219. A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013219 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[295]	NCT02031458	ICTRP: NCT02031458. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study OF Atezolizumab In Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02031458 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[296]	NCT02298153	ICTRP: NCT02298153. A Phase 1 Study of Atezolizumab in Combination With Epacadostat in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110) [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298153 [Zugriff: 02.05.2022] 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[297]	NCT02314481	ICTRP: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity - DARWINII [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314481 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[298]	NCT02366143	ICTRP: NCT02366143. 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 [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366143 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[299]	NCT02367781	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-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367781 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[300]	NCT02367794	ICTRP: NCT02367794. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367794 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[301]	NCT02400814	ICTRP: NCT02400814. Pilot Study of MPDL3280A Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy (SAR) in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400814 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[302]	NCT02409342	ICTRP: NCT02409342. A Phase III, Open Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409342 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[303]	NCT02409355	ICTRP: NCT02409355. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected, Chemotherapy Naïve Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409355 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[304]	NCT02463994	ICTRP: NCT02463994. A Pilot Study of MPDL3280A (PD-L1) Antibody Therapy and Hypofractionated Image-guided Radiotherapy (HIGRT) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02463994 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[305]	NCT02495636	ICTRP: NCT02495636. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495636 [Zugriff: 02.05.2022] 2017.	A5
[306]	NCT02525757	ICTRP: NCT02525757. DETERRED: PD-L1 blockadE To Evaluate the Safety of Lung CancER Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With MPDL3280A [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02525757 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[307]	NCT02543645	ICTRP: NCT02543645. A Phase I/II, Open Label, Dose-escalation Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02543645 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[308]	NCT02599454	ICTRP: NCT02599454. A Phase I Trial of an Immune Checkpoint Inhibitor Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599454 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[309]	NCT02630186	ICTRP: NCT02630186. A Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) Administered in Combination With MPDL3280A in Patients With Activating EGFR Mutation-positive (EGFRm) Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630186 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[310]	NCT02657434	ICTRP: NCT02657434. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657434 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[311]	NCT02716038	ICTRP: NCT02716038. A Single-arm, Phase II Study of Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716038 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[312]	NCT02748889	ICTRP: NCT02748889. An Open Label, Randomized Phase I/II Trial of Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02748889 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[313]	NCT02763579	ICTRP: NCT02763579. A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763579 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[314]	NCT02813785	ICTRP: NCT02813785. 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 [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813785 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[315]	NCT02848651	ICTRP: NCT02848651. A Phase II Single-Arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02848651 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[316]	NCT02919449	ICTRP: NCT02919449. Phase 1 Dose Escalation Trial of Intra-Tumoral Injection of Sodium Iodide Symporter (NIS) Measles Virus (Edmonston Strain) in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919449 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[317]	NCT02927301	ICTRP: NCT02927301. A Phase II, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Patients With Stage IB, II, IIIA, or Selected IIIB Resectable and Untreated Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927301 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[318]	NCT02928406	ICTRP: NCT02928406. An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02928406 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[319]	NCT02992912	ICTRP: NCT02992912. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992912 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[320]	NCT02994576	ICTRP: NCT02994576. A Single-arm Phase 2 Study of Atezolizumab as Induction Therapy in Stage IB-III A Non N2 Resectable and Untreated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02994576 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[321]	NCT03014648	ICTRP: NCT03014648. A Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients Previously Treated With PD-1-directed Therapy [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03014648 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[322]	NCT03023423	ICTRP: NCT03023423. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Subjects With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03023423 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[323]	NCT03041311	ICTRP: NCT03041311. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib in Patients With Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03041311 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[324]	NCT03050060	ICTRP: NCT03050060. ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma [online]. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050060 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[325]	NCT03059667	ICTRP: NCT03059667. A Randomized Non-comparative Phase II Study of Anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or Chemotherapy as Second-line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03059667 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[326]	NCT03102242	ICTRP: NCT03102242. Phase II Trial of Induction Immunotherapy With Atezolizumab for Patients With Unresectable Stage IIIA and IIIB NSCLC Eligible for Chemoradiotherapy With Curative Intent [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03102242 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[327]	NCT03148418	ICTRP: NCT03148418. 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 [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03148418 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[328]	NCT03170960	ICTRP: NCT03170960. A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered Alone or in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170960 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[329]	NCT03178552	ICTRP: NCT03178552. 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) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178552 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[330]	NCT03191786	ICTRP: NCT03191786. 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 [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191786 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[331]	NCT03228368	ICTRP: NCT03228368. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) Analysis Using Next-generation Sequencing (NGS) in Anti-PD-L1 Treatment in Non Small Cell Lung(NSCLC) Cancer Patients [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228368 [Zugriff: 02.05.2022] 2017.	A5
[332]	NCT03228667	ICTRP: NCT03228667. QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors [online]. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228667 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[333]	NCT03232593	ICTRP: NCT03232593. Post-Marketing Surveillance of Tecentriq in MFDS-Approved Indication(s) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03232593 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[334]	NCT03262454	ICTRP: NCT03262454. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for Recurrent or Refractory Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262454 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[335]	NCT03285763	ICTRP: NCT03285763. 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) [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285763 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[336]	NCT03289962	ICTRP: NCT03289962. A Phase 1a/1b Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289962 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[337]	NCT03337698	ICTRP: NCT03337698. 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 Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03337698 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[338]	NCT03438318	ICTRP: NCT03438318. A Multicenter, Two-Part, Phase 1B Clinical Study of CMP-001 in Combination With Atezolizumab With and Without Radiation Therapy in Subjects With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03438318 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[339]	NCT03455556	ICTRP: NCT03455556. Phase I/II Study of the Human Anti-Mesothelin Antibody Drug Conjugate Anetumab Ravtansine (AR), Combined With the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455556 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[340]	NCT03456063	ICTRP: NCT03456063. 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 With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03456063 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[341]	NCT03498222	ICTRP: NCT03498222. Phase I Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin (ADIAtezoPemCarbo) (iTRAP Study) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498222 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[342]	NCT03511391	ICTRP: NCT03511391. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03511391 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A2
[343]	NCT03526900	ICTRP: NCT03526900. Phase II Non-randomized Study of a Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-naïve and Have Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Twith Asymptomatic Brain Metastasis [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526900 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[344]	NCT03540420	ICTRP: NCT03540420. A Randomized Phase II Study Comparing Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy With Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03540420 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[345]	NCT03559647	ICTRP: NCT03559647. The Effectiveness Of Atezolizumab Under Real-World Conditions In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559647 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[346]	NCT03563716	ICTRP: NCT03563716. A Phase II, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab, An Anti-TIGIT Antibody, In Combination With Atezolizumab In Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03563716 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[347]	NCT03600701	ICTRP: NCT03600701. A Phase 2 Study of Atezolizumab and Cobimetinib in PD-1/PD-L1 Inhibitor Resistant or Refractory Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03600701 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[348]	NCT03616691	ICTRP: NCT03616691. A Phase II Single-arm Trial of Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616691 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[349]	NCT03644823	ICTRP: NCT03644823. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC [online]. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644823 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[350]	NCT03647956	ICTRP: NCT03647956. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: a Single Arm Phase 2 Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647956 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[351]	NCT03689855	ICTRP: NCT03689855. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC (RamAtezo-1) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03689855 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[352]	NCT03693014	ICTRP: NCT03693014. A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693014 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[353]	NCT03713944	ICTRP: NCT03713944. A Phase II Study of Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN17-139 [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03713944 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[354]	NCT03735121	ICTRP: NCT03735121. A Randomized, Multicenter, Phase Ib/III Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Atezolizumab Subcutaneous Compared With Atezolizumab Intravenous in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03735121 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[355]	NCT03782207	ICTRP: NCT03782207. A Non-Interventional, Multicenter, Multiple Cohort Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03782207 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[356]	NCT03801304	ICTRP: NCT03801304. Open Label Phase II 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03801304 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[357]	NCT03811002	ICTRP: NCT03811002. Limited Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC): A Phase III Randomized Study of Chemoradiation Versus Chemoradiation Plus Atezolizumab [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03811002 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[358]	NCT03830918	ICTRP: NCT03830918. An Open-Label Phase 1b Dose-Finding Trial Evaluating the Safety of Niraparib and Temozolomide and Atezolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors and Expansion to a Phase 2 Trial Comparing the Effects of Niraparib and Temozolomide Plus Atezolizumab vs. Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy (TRIO-US L-06) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03830918 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[359]	NCT03836066	ICTRP: NCT03836066. A Phase II Open Label Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic High-intermediate Tumor Mutation Burden Selected Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836066 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[360]	NCT03841110	ICTRP: NCT03841110. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) [online]. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03841110 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[361]	NCT03896074	ICTRP: NCT03896074. Phase II Randomized Trial Comparing Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First-line Treatment in PD-L1+ Advanced Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896074 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A1
[362]	NCT03915678	ICTRP: NCT03915678. Atezolizumab Combined With BDB001 AnD Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03915678 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[363]	NCT03922997	ICTRP: NCT03922997. An Open-Label, Single Arm, Multicenter Study to Investigate the Safety and Efficacy of Atezolizumab (Tecentriq) in Previously-Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922997 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[364]	NCT03976518	ICTRP: NCT03976518. Phase II, Open-label Study of Atezolizumab in a Cohort of Pretreated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Rare Histological Subtypes (CHANCE Trial) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03976518 [Zugriff: 02.05.2022] 2020.	A5
[365]	NCT03977194	ICTRP: NCT03977194. Phase III Randomized Trial of Atezolizumab in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Receiving Monthly Carboplatin With Weekly Paclitaxel Chemotherapy [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977194 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[366]	NCT03977467	ICTRP: NCT03977467. A Phase II Study of Atezolizumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors That Have Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor [online]. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977467 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[367]	NCT03991403	ICTRP: NCT03991403. Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab vs With Pemetrexed + Cisplatin or Carboplatin With Stage IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER With EGFR(+) or ALK(+) [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991403 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[368]	NCT04028050	ICTRP: NCT04028050. A Phase IIIB, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer - MAURIS [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04028050 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[369]	NCT04042558	ICTRP: NCT04042558. A Multicentre Phase II, Open-label, Non-randomized Study Evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (+/- Bevacizumab) for Patients With Stage IIIB/IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, ALK Rearrangement or ROS1 Fusion Progressing After Targeted Therapies [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042558 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[370]	NCT04059887	ICTRP: NCT04059887. Evaluation of Blood Tumor Mutation Burden (TMB) for Improved Efficacy of Atezolizumab in 2nd Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [BUDDY] [online]. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04059887 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[371]	NCT04081688	ICTRP: NCT04081688. A Phase I Trial of Atezolizumab and Varlilumab in Combination With Radiation in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04081688 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[372]	NCT04099836	ICTRP: NCT04099836. Single Arm Phase 2 Trial of Atezolizumab and Bevacizumab in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib (TOP 1901) [online]. Stand: 03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04099836 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[373]	NCT04101357	ICTRP: NCT04101357. Phase 1/2a, First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy of BNT411 as a Monotherapy in Patients With Solid Tumors and in Combination With Atezolizumab, Carboplatin and Etoposide in Patients With Chemotherapy-naïve Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04101357 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[374]	NCT04107168	ICTRP: NCT04107168. An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04107168 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[375]	NCT04147351	ICTRP: NCT04147351. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin or Cisplatin, and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04147351 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[376]	NCT04194203	ICTRP: NCT04194203. A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel or Pemetrexed With or Without Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower151) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194203 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[377]	NCT04214262	ICTRP: NCT04214262. A Randomized Phase III Trial of Induction/Consolidation Atezolizumab (NSC #783608) + SBRT Versus SBRT Alone in High Risk, Early Stage NSCLC [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04214262 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A2
[378]	NCT04245085	ICTRP: NCT04245085. A Randomised Non-comparative Open Label Phase II Trial of Atezolizumab Plus Bevacizumab, With Carboplatin-paclitaxel or Pemetrexed, in EGFR-mutant Non-small Cell Lung Carcinoma With Acquired Resistance [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04245085 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[379]	NCT04253145	ICTRP: NCT04253145. Phase I-II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of PM01183 and Atezolizumab in Patients With Advanced Small Cell Lung Cancer That Progressed Following Prior Therapy With Platinum-Based Chemotherapy [online]. Stand: 03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04253145 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[380]	NCT04256421	ICTRP: NCT04256421. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab (Anti-Tigit Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04256421 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[381]	NCT04267237	ICTRP: NCT04267237. A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study of the Efficacy and Safety of RO7198457 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone Following Adjuvant Platinum-doublet Chemotherapy in Patients Who Are ctDNA Positive After Surgical Resection of Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267237 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A6
[382]	NCT04273061	ICTRP: NCT04273061. Canadian Atezolizumab Precision Targeting for Immunotherapy Intervention [online]. Stand: 07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04273061 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[383]	NCT04294810	ICTRP: NCT04294810. A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab, an Anti-Tigit Antibody, in Combination With Atezolizumab Compared With Placebo in Combination With Atezolizumab in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic PD-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294810 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[384]	NCT04308785	ICTRP: NCT04308785. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 2 Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab With or Without Tiragolumab as Consolidation Therapy in Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed After Chemoradiotherapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04308785 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[385]	NCT04310020	ICTRP: NCT04310020. A Pilot Study of Hypofractionated Radiotherapy Followed by Atezolizumab Consolidation in Stage II or III NSCLC Patients With Borderline Performance Status [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04310020 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[386]	NCT04334941	ICTRP: NCT04334941. Phase II Randomized Study of Maintenance Atezolizumab Versus Atezolizumab in Combination With Talazoparib in Patients With SLFN11 Positive Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334941 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[387]	NCT04367311	ICTRP: NCT04367311. A Phase II Study of Adjuvant Treatment With Cisplatin-based Chemotherapy Plus Concomitant Atezolizumab in Patients With Stage I (Tumors = 4cm), IIA, IIB, and Select IIIA [T3N1-2, T4N0-2] Resected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and the Clearance of Circulating Tumor DNA (ctDNA) Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN19-396 [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04367311 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[388]	NCT04373369	ICTRP: NCT04373369. A Phase II Study of Maintenance Vorolanib and Atezolizumab in Patients With Extensive-stage SCLC [online]. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04373369 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[389]	NCT04402788	ICTRP: NCT04402788. Randomized Phase II/III Trial of Consolidation Radiation + Immunotherapy for ES-SCLC: RAPTOR Trial [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04402788 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[390]	NCT04422210	ICTRP: NCT04422210. A Phase Ib Dose-Escalation and Dose-Expansion Study Evaluating The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Efficacy Of Venetoclax In Combination With Atezolizumab, Carboplatin, And Etoposide In Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04422210 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[391]	NCT04426825	ICTRP: NCT04426825. A Single Arm, Phase II Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Bevacizumab in Patients With EGFR Mutation Positive Stage IIIB-IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Pretreated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04426825 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[392]	NCT04440735	ICTRP: NCT04440735. Phase I/II Study of DSP107 in Subjects With Advanced Solid Tumors Including a Dose-escalation Safety Study (Part 1) and Preliminary Efficacy Assessment of DSP107 as Monotherapy and in Combination With Atezolizumab (Part 2) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04440735 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[393]	NCT04449874	ICTRP: NCT04449874. A Phase Ia/Ib Dose-Escalation and Dose-Expansion Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 as a Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04449874 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[394]	NCT04467723	ICTRP: NCT04467723. CAFs (Combination of Atezolizumab and Pirfenidone in Second-line and Beyond NSCLC): a Phase I/II Study [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04467723 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[395]	NCT04471415	ICTRP: NCT04471415. Phase 1 and Phase 2a, First-in-human Study of DRP-104 (Sirpiglenastat), a Glutamine Antagonist, in Adult Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04471415 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[396]	NCT04471428	ICTRP: NCT04471428. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Atezolizumab Given in Combination With Cabozantinib Versus Docetaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Non-Small Lung Cancer Previously Treated With an Anti-PD-L1/PD-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04471428 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[397]	NCT04480372	ICTRP: NCT04480372. Overcoming Resistance to Immunotherapy Combining Gemcitabine With Atezolizumab in Advanced NSCLC and Mesothelioma Progressing Under Immune-checkpoint Inhibitors or Gemcitabine. A Multicenter, Single-arm, Open Label Phase II Trial With Two Cohorts [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04480372 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[398]	NCT04487756	ICTRP: NCT04487756. Phase Ib/II Trial of the Combination of Atezolizumab With Dendritic Cell Vaccination as Maintenance Treatment in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) After Induction Treatment [online]. Stand: 07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487756 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[399]	NCT04512430	ICTRP: NCT04512430. A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment Carboplatin-Pemetrexed-Bevacizumab Plus Atezolizumab for the Treatment of Locally Advanced and Potentially Resectable NSCLC Patients With EGFR Mutations [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04512430 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[400]	NCT04513925	ICTRP: NCT04513925. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared With Durvalumab in Patients With Locally Advanced, Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed After Concurrent Platinum-Based Chemoradiation [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04513925 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[401]	NCT04549428	ICTRP: NCT04549428. Atezolizumab Plus 8 Gy Single-fraction Radiotherapy for Advanced, Oligoprogressive NSCLC After Upfront Chemotherapy and Anti-PD1 Immunotherapy: A Multicentre, Single Arm, Phase II Study [online]. Stand: 03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04549428 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[402]	NCT04560972	ICTRP: NCT04560972. A Phase Ib Open-Label Study of LB-100 in Combination With Carboplatin/Etoposide/Atezolizumab in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Carcinoma [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04560972 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[403]	NCT04563338	ICTRP: NCT04563338. An Exploratory Evaluation of the Evolution of the Tumor Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Liver Metastases Treated With Atezolizumab and Bevacizumab (INTEGRATE) [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563338 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[404]	NCT04591431	ICTRP: NCT04591431. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591431 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[405]	NCT04610684	ICTRP: NCT04610684. Chemotherapy and Atezolizumab for Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) With Untreated, Asymptomatic Brain Metastases [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04610684 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[406]	NCT04611776	ICTRP: NCT04611776. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy, With or Without Atezolizumab, in Patients Who Are ctDNA Positive After Complete Surgical Resection of Stage IB to Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04611776 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[407]	NCT04619797	ICTRP: NCT04619797. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04619797 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[408]	NCT04622228	ICTRP: NCT04622228. Phase II, Single-Arm Study of Low-Dose Radiotherapy (LDRT) Concurrent Cisplatin/Carboplatin Plus Etoposide With Atezolizumab for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04622228 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[409]	NCT04631029	ICTRP: NCT04631029. A Phase 1 Study of Entinostat in Combination With Atezolizumab / Carboplatin / Etoposide in Previously Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04631029 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[410]	NCT04639245	ICTRP: NCT04639245. ATTAMAGE-A1.: Phase I/II Study of Autologous CD8+ and CD4+ Transgenic T Cells Expressing High Affinity MAGE-A1-Specific T-Cell Receptor (TCR) Combined With Atezolizumab in Patients With Metastatic MAGE-A1 Expressing Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639245 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[411]	NCT04665856	ICTRP: NCT04665856. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04665856 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[412]	NCT04691817	ICTRP: NCT04691817. A Phase Ib-II Trial of Tocilizumab and Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Refractory to 1st Line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy [online]. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04691817 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[413]	NCT04696575	ICTRP: NCT04696575. A Phase II Trial of Lamivudine in Combination With Chemoimmunotherapy in Patients With Extensive Stage SCLC [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04696575 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[414]	NCT04696939	ICTRP: NCT04696939. Clinical Study of Programmed Cell Death Ligand-1(PD-L1) Antibody (Atezolizumab) Plus Chemotherapy (Carboplatin Plus Etoposide) for Previously Untreated Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04696939 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[415]	NCT04713891	ICTRP: NCT04713891. A Phase I, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Anti-tumor Activity of KF-0210 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04713891 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[416]	NCT04730999	ICTRP: NCT04730999. A Phase II, Single Arm Study of Carboplatin Plus Etoposide With Bevacizumab and Atezolizumab in Patients With exTENDED-disease Small-cell Lung Cancer (SCLC) [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04730999 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[417]	NCT04776447	ICTRP: NCT04776447. A Phase II Trial of Atezolizumab Plus Induction Chemotherapy (CT) Plus Chemo-radiotherapy and Atezolizumab Maintenance Therapy in Non-resectable Stage IIIA-IIIIB Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04776447 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[418]	NCT04832854	ICTRP: NCT04832854. A Phase II, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Neoadjuvant and Adjuvant Tiragolumab Plus Atezolizumab, With or Without Platinum-Based Chemotherapy, in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04832854 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[419]	NCT04865250	ICTRP: NCT04865250. Exploratory Study Evaluating the Potential of Immune Signature Profiling for Predicting Response in Patients With Resectable Stage II, IIIA and Select IIIB (T3N2 Only) Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) to Neoadjuvant ATEZOLIZUMAB Plus Carboplatin/Nab Paclitaxel [online]. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04865250 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[420]	NCT04902040	ICTRP: NCT04902040. An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04902040 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[421]	NCT04911166	ICTRP: NCT04911166. Phase I Trial of Atezolizumab and Interleukin-12 Gene Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression on First-Line Immunotherapy With or Without Chemotherapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04911166 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[422]	NCT04919369	ICTRP: NCT04919369. A Phase Ib Dose De-Escalation Study of All-Trans Retinoic Acid (ATRA) and Atezolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04919369 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[423]	NCT04919382	ICTRP: NCT04919382. A Randomized, Multi-Cohort Phase II Trial of Temozolomide and Atezolizumab as Second Line Treatment for Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04919382 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[424]	NCT04920981	ICTRP: NCT04920981. Real World Effectiveness and Treatment Sequences in Patients With Extensive Stage SCLC Who Received Atezolizumab Combined With Chemotherapy as Part of the French Early Access Program (ATU) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04920981 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[425]	NCT04923776	ICTRP: NCT04923776. A Phase II Trial of Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide With Liver-Directed Radiotherapy (RT) in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Patients With Liver Metastases [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04923776 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[426]	NCT04958811	ICTRP: NCT04958811. A Phase II Open-label Multi-cohort Study Evaluating the Efficacy of Tiragolumab With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Previously-Treated Advanced Non-squamous NSCLC [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958811 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[427]	NCT04984811	ICTRP: NCT04984811. A Multicenter, Open-label, Single-arm Phase II Study to Evaluate Anti-tumor Efficacy and Safety of NT-17 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Previously Untreated, PD-L1-expressing, Locally Advanced or Metastatic NSCLC [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04984811 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[428]	NCT04989283	ICTRP: NCT04989283. NASSIST (Neoadjuvant Chemoradiation +/- Immunotherapy Before Surgery for Superior Sulcus Tumors): A Randomized Phase II Trial of Trimodality +/- Atezolizumab in Resectable Superior Sulcus Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989283 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[429]	NCT05007769	ICTRP: NCT05007769. A Phase II, Single-center, Open-label Study of Ramucirumab, Atezolizumab and N-803 After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC (RAN) [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05007769 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[430]	NCT05034055	ICTRP: NCT05034055. A Phase 2 Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy(SBRT) Followed by Atezolizumab / Tiragolumab in Treatment-naive Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034055 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[431]	NCT05047250	ICTRP: NCT05047250. A Phase III, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Platinum Doublet Chemotherapy for PD-L1 Highly Expressed, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05047250 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[432]	NCT05055908	ICTRP: NCT05055908. Severe Adverse Events Biomarkers Investigation on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Who Treated With Atezolizumab Plus Etoposide and Platinum Based Chemotherapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05055908 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[433]	NCT05055947	ICTRP: NCT05055947. Efficacy Biomarker Investigation on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Who Treated With Atezolizumab Plus Etoposide and Platinum Based Chemotherapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05055947 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[434]	NCT05055999	ICTRP: NCT05055999. Tumor Microenvironment Surveillance on Simultaneous Liver Metastases Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Who Treated With Atezolizumab Plus Etoposide and Platinum Based Chemotherapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05055999 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[435]	NCT05091567	ICTRP: NCT05091567. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Following First-Line Induction Therapy With Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091567 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[436]	NCT05171777	ICTRP: NCT05171777. A Randomized, Multicenter, Open-Label Cross-Over Study to Evaluate Participant and Healthcare Professional Reported Preference for Subcutaneous Atezolizumab Compared With Intravenous Atezolizumab Formulation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05171777 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A3
[437]	NCT05240131	ICTRP: NCT05240131. An Open Label Study Followed by a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group and an Extension Study to Investigate the Safety and Efficacy of GB1211 (a Galectin-3 Inhibitor) in Combination With Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05240131 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[438]	NCT05253053	ICTRP: NCT05253053. A Phase Ib/II Study of TT-00420 Tablet, as Monotherapy or in Combination Regimens, to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients With Advanced Solid Tumor [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05253053 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A5
[439]	NL8111	ICTRP: NL8111. ML41176 Unraveling tumor response and resistance to combined chemotherapy and PD-L1 inhibition with minimal invasive techniques in patients with advanced NSCLC with targetable disease [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialregister.nl/trial/8111 [Zugriff: 02.05.2022] 2022.	A1
[440]	PER-027-15	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2021. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=027-15 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
[441]	PER-028-15	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2021. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=028-15 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ICTRP			
[442]	PER-029-17	ICTRP: 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) [online]. Stand: 12.2021. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=029-17 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A5
[443]	PER-030-18	ICTRP: 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) [online]. Stand: 12.2021. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=030-18 [Zugriff: 02.05.2022] 2021.	A1
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[444]	EUCTR2013-000177-69	EU-CTR: 2013-000177-69. A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (Mpd13280a) in Patients with Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[445]	EUCTR2013-001142-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[446]	EUCTR2013-003330-32	EU-CTR: 2013-003330-32. A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003330-32 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[447]	EUCTR2013-003331-30	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[448]	EUCTR2014-003083-21	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[449]	EUCTR2014-003106-33	EU-CTR: 2014-003106-33. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd11 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[450]	EUCTR2014-003206-32	EU-CTR: 2014-003206-32. A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[451]	EUCTR2014-003207-30	EU-CTR: 2014-003207-30. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[452]	EUCTR2014-003208-59	EU-CTR: 2014-003208-59. A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin - Paclitaxel or Mpd13280a in Combination with Carboplatin- Nab Paclitaxel Versus Carboplatin - Nab-Paclitaxel in Chemotherapy Naïve Patients with Stage Iv Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[453]	EUCTR2015-000269-30	EU-CTR: 2015-000269-30. An Open-Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[454]	EUCTR2015-000907-19	EU-CTR: 2015-000907-19. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic solid tumors after or during investigational imaging [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[455]	EUCTR2015-003605-42	EU-CTR: 2015-003605-42. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage Iv Non-Squamous Non?Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[456]	EUCTR2015-004105-16	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[457]	EUCTR2015-004189-27	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[458]	EUCTR2015-004861-97	EU-CTR: 2015-004861-97. A Phase I/II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004861-97 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[459]	EUCTR2015-005007-86	EU-CTR: 2015-005007-86. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[460]	EUCTR2015-005008-27	EU-CTR: 2015-005008-27. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[461]	EUCTR2015-005464-42	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[462]	EUCTR2016-001881-27	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[463]	EUCTR2016-002579-83	EU-CTR: 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 Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[464]	EUCTR2016-002625-11	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[465]	EUCTR2016-003795-49	EU-CTR: 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 cancer (SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[466]	EUCTR2016-005189-75	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[467]	EUCTR2017-000076-28	EU-CTR: 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 (Nscle) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-Fast: Blood-First Assay Screening Trial) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[468]	EUCTR2017-000358-20	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[469]	EUCTR2017-001267-21	EU-CTR: 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 CELL LUNG CANCER (MORPHEUS-LUNG) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[470]	EUCTR2017-001409-34	EU-CTR: 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 Cell Lung Cancer (Tail) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[471]	EUCTR2017-001912-13	EU-CTR: 2017-001912-13. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucelel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[472]	EUCTR2017-001979-23	EU-CTR: 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 A Trial of AIO in collaboration with SAKK [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[473]	EUCTR2017-002474-39	EU-CTR: 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 head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[474]	EUCTR2017-002857-12	EU-CTR: 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 with Resectable Stage Ii, Iiia, or Select Iiib Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A6
[475]	EUCTR2017-003182-94	EU-CTR: 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-A (Fap), in Combination with Atezolizumab (Anti-Pd-L1), Administered Intravenously, in Participants with Advanced and/or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[476]	EUCTR2017-003353-41	EU-CTR: 2017-003353-41. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IiA clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[477]	EUCTR2017-003854-17	EU-CTR: 2017-003854-17. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[478]	EUCTR2017-003947-39	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[479]	EUCTR2017-004572-62	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[480]	EUCTR2017-005142-29	EU-CTR: 2017-005142-29. PD-(L)1 inhibitors with concurrent IRadiation at VArIed tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[481]	EUCTR2017-005154-11	EU-CTR: 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 cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[482]	EUCTR2018-000280-81	EU-CTR: 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 Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000280-81 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[483]	EUCTR2018-000367-83	EU-CTR: 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), Persistent, or Recurrent Carcinoma of the Cervix [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[484]	EUCTR2018-001744-62	EU-CTR: 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 repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[485]	EUCTR2018-001923-38	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[486]	EUCTR2018-002180-25	EU-CTR: 2018-002180-25. A multicentre randomised phase III trial comparing atezolizumab plus bevacizumab and standard chemotherapy versus bevacizumab and standard chemotherapy as first-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002180-25 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[487]	EUCTR2018-002190-21	EU-CTR: 2018-002190-21. The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[488]	EUCTR2018-002328-18	EU-CTR: 2018-002328-18. A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/III STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB SUBCUTANEOUS COMPARED WITH ATEZOLIZUMAB INTRAVENOUS IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002328-18 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[489]	EUCTR2018-002607-34	EU-CTR: 2018-002607-34. Phase II, open-label study of atezolizumab in a CoHort of pretreated, Advanced Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with rare histological subtypes – CHANCE trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002607-34 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[490]	EUCTR2018-003120-36	EU-CTR: 2018-003120-36. A Phase 1/2 First-in-human Study of the Safety and Efficacy of IMC-C103C as a Single Agent and in Combination with Atezolizumab in HLA-A*0201-positive Patients with Advanced MAGE-A4-positive Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003120-36 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[491]	EUCTR2018-003172-12	EU-CTR: 2018-003172-12. A Phase 1/2, 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 malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[492]	EUCTR2018-003352-20	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[493]	EUCTR2018-003973-82	EU-CTR: 2018-003973-82. Phase II randomized trial comparing atezolizumab versus atezolizumab plus bevacizumab as first-line treatment in PD-L1 high advanced non-small-cell lung cancer patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003973-82 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[494]	EUCTR2018-004654-17	EU-CTR: 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-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[495]	EUCTR2019-000727-41	EU-CTR: 2019-000727-41. A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (± Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after Targeted therapies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[496]	EUCTR2019-001146-17	EU-CTR: 2019-001146-17. A Phase Iiib, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination with Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001146-17 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[497]	EUCTR2019-001553-12	EU-CTR: 2019-001553-12. Phase I-II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of PM01183 and Atezolizumab in Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer that Progressed Following Prior Therapy with Platinum-Based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001553-12 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[498]	EUCTR2019-001679-36	EU-CTR: 2019-001679-36. Treatment Of Metastatic Bladder cancer at the time Of biochemical reLApse following radical cystectomy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001679-36 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[499]	EUCTR2019-001687-30	EU-CTR: 2019-001687-30. A randomised non-comparative open label phase II trial of atezolizumab plus bevacizumab, with carboplatin-paclitaxel or pemetrexed, in EGFR mutant non-small cell lung carcinoma with acquired resistance [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[500]	EUCTR2019-001707-21	EU-CTR: 2019-001707-21. Single-Arm Phase II-Study in Patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) with Poor Performance Status receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001707-21 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[501]	EUCTR2019-002784-10	EU-CTR: 2019-002784-10. A PHASE IIIb, SINGLE ARM STUDY OF CARBOPLATIN OR CISPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002784-10 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[502]	EUCTR2019-002925-31	EU-CTR: 2019-002925-31. A Phase Iii, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab, an Anti-Tigit Antibody, in Combination with Atezolizumab Compared with Placebo in Combination with Atezolizumab in Patients with Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Pd-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002925-31 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[503]	EUCTR2019-003301-97	EU-CTR: 2019-003301-97. A Phase Iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide with or without Tiragolumab (Anti-Tigit Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003301-97 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[504]	EUCTR2019-003449-14	EU-CTR: 2019-003449-14. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RO7198457 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE FOLLOWING ADJUVANT PLATINUM-DOUBLET CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WHO ARE ctDNA POSITIVE AFTER SURGICAL RESECTION OF STAGE II-III NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003449-14 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A6
[505]	EUCTR2019-003593-17	EU-CTR: 2019-003593-17. Phase 1/2a, first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and preliminary efficacy of BNT411 as a monotherapy in patients with solid tumors and in combination with atezolizumab, carboplatin and etoposide in patients with chemotherapy-naïve extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003593-17 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[506]	EUCTR2019-003798-25	EU-CTR: 2019-003798-25. A phase II, single arm study of CarbopLatin plus Etoposide with Bevacizumab and Atezolizumab in patients with exTENDED-disease small-cell lung cancer (SCLC) – CeLEBrATE trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003798-25 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[507]	EUCTR2019-003916-29	EU-CTR: 2019-003916-29. - TREASURE- Thoracic RadiothErapy with Atezolizumab in Small cell lUng canceR Extensive disease: a randomized, open-label, multicenter phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003916-29 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[508]	EUCTR2019-004046-16	EU-CTR: 2019-004046-16. A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[509]	EUCTR2019-004773-29	EU-CTR: 2019-004773-29. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared with Durvalumab in Patients with Locally Advanced, Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed after Concurrent Platinum-Based Chemoradiation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004773-29 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[510]	EUCTR2020-000100-11	EU-CTR: 2020-000100-11. A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Tezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Docetaxel Monotherapy in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with an Anti-Pd-L1/Pd-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[511]	EUCTR2020-000348-77	EU-CTR: 2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[512]	EUCTR2020-000388-21	EU-CTR: 2020-000388-21. Exploratory study evaluating the potential of immune signature profiling for predicting response in patients with resectable Stage II, IIIA and select IIIB (T3N2 only) non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) to neoadjuvant ATEZOLIZUMAB plus Carboplatin/Nab Paclitaxe [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000388-21 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[513]	EUCTR2020-002683-31	EU-CTR: 2020-002683-31. A Phase II, single-arm trial of Atezolizumab/Platinum/Etoposide for the treatment of advanced large-cell neuroendocrine cancer of the lung [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002683-31 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[514]	EUCTR2020-002770-27	EU-CTR: 2020-002770-27. Phase 1 and phase 2a, first-in-human study of DRP-104, a glutamine antagonist, in adult patients with advanced solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002770-27 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[515]	EUCTR2020-002851-39	EU-CTR: 2020-002851-39. A Phase Ii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination with Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients with Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002851-39 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[516]	EUCTR2020-002853-11	EU-CTR: 2020-002853-11. A Phase Ii, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Neoadjuvant and Adjuvant Tiragolumab Plus Atezolizumab, with or without Platinum-Based Chemotherapy, in Patients with Previously Untreated Locally Advanced Resectable Stage Ii, Iiia, or Select Iiib Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002853-11 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[517]	EUCTR2020-004459-33	EU-CTR: 2020-004459-33. A phase II trial of Atezolizumab plus induction chemotherapy (CT) plus chemo-radiotherapy and Atezolizumab maintenance therapy in non-resectable stage IIIa-IIIb non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004459-33 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5
[518]	EUCTR2021-000707-20	EU-CTR: 2021-000707-20. A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AFM24 in Combination with Atezolizumab in Patients with Selected Advanced/Metastatic EGFR-expressing Cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000707-20 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[519]	EUCTR2021-001930-20	EU-CTR: 2021-001930-20. A Phase Iii, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Lurbinectedin in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (Es-Sclc) Following First-Line Induction Therapy with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001930-20 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[520]	EUCTR2021-002695-40	EU-CTR: 2021-002695-40. A Phase Ii, Single-Arm Study of Atezolizumab in Patients with Locally Advanced, Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed after Platinum-Based Concurrent Chemoradiation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002695-40 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[521]	EUCTR2021-003266-13	EU-CTR: 2021-003266-13. A Phase 2 Randomised Open Two-Arm Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Immunotherapy Combined with Extensive Radiotherapy for the Treatment of Stage Iv Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003266-13 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[522]	EUCTR2021-004067-28	EU-CTR: 2021-004067-28. A Randomized, Multicenter, Open-Label Cross-over Study to Evaluate Participant and Healthcare Professional Reported Preference for Subcutaneous Atezolizumab Compared with Intravenous Atezolizumab Formulation in Participants with Nonsmall Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004067-28 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A3
[523]	EUCTR2021-005034-42	EU-CTR: 2021-005034-42. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005034-42 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1
[524]	EUCTR2021-005610-33	EU-CTR: 2021-005610-33. iPREDICT Trial: A Phase IIB, Open Label, Study of 89Zr-Df-Crefmirlimab PET/CT in Subjects with Selected Advanced or Metastatic Malignancies including Melanoma, Merkel Cell, Renal Cell and Non-Small Cell Lung Cancers, Scheduled to Receive Standard-of-Care Immunotherapy (IOT) as a Single Agent or Combination, to Predict Response to Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005610-33 [Zugriff: 02.05.2022]. 0000.	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-50 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 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower010 (GO29527)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Die Studie IMpower010 ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu Best supportive care (BSC) bei Patient:innen mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer) im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) bis IIIA (gemäß Union Internationale contre le Cancer [UICC]/ American joint committee on cancer [AJCC]-Klassifikation, 7. Ausgabe) nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Phasen: einer Rekrutierungsphase, die die adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie einschließt, und einer Randomisierungsphase, welche die Behandlung mit Atezolizumab gegenüber BSC einschließt.</p> <p>Zielkriterien</p> <p>Primäres Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit der Atezolizumab-Monotherapie verglichen mit BSC.</p> <p><u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free survival), beurteilt durch Prüfärzt:innen, <ul style="list-style-type: none"> ○ der Patient:innen-Subpopulation mit Programmed death-ligand 1 (PD-L1) exprimierendem (TC ≥ 1 %, immunhistochemisch bestimmt mit dem Antikörper SP263) NSCLC im Stadium II-III A, ○ aller randomisierten Patient:innen im Stadium II-III A (Stadium II-III A-Population), ○ der Intent-to-treat (ITT) Population. <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS, Overall survival) in der ITT-Population. • DFS-Raten nach 3 und 5 Jahren in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC ≥ 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, aller randomisierten Patient:innen im Stadium II-III A und der ITT Population. • DFS in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC ≥ 50 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A. <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Atezolizumab-Behandlung nach bis zu vier Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie im adjuvanten Setting.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit des Neuauftretens und Titer von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA, anti-drug antibody), auch bezeichnet als Anti-therapeutische Antikörper (ATA, anti-therapeutic antibody), gegen Atezolizumab im adjuvanten Setting und Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Immunantwort und Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Wirksamkeit. <p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) der Atezolizumab-Behandlung im adjuvanten Setting. <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS für Patient:innen-Subpopulationen mit PD-L1 exprimierendem (TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3, SP142) NSCLC in der Population im Stadium II-III A und in der ITT-Population. • DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert als 22C3-Tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$ und TPS $\geq 50\%$ sowohl in der Stadium II-III A als auch in der ITT-Population. • DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert als SP263-TC $\geq 1\%$ und TC $\geq 50\%$ in der ITT-Population. • Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Tumor und Blut-basierten Biomarkern (einschließlich, aber nicht beschränkt auf PD-L1, Programmed death-1 [PD-1], somatische Mutationen und andere) definiert gemäß Immunhistochemie (IHC) oder quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR, quantitative Reverse transcriptase-polymerase chain reaction), Next-Generation-Sequenzierung (NGS) und/oder anderer Methoden sowie Beurteilungen der Wirksamkeit, • Beurteilung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer (PD) explorativer Biomarker in eingelagertem und/oder frischem Tumorgewebe und Blut sowie deren Zusammenhang mit dem Krankheitsstatus, Resistenzmechanismen und/oder dem Ansprechen auf Atezolizumab in der adjuvanten Behandlungssituation. • Beurteilung der Biomarker zum Zeitpunkt des offensichtlichen Wiederauftretens der Primärerkrankung (d. h. Wiederauftreten der NSCLC-Primärerkrankung, Auftreten neuer NSCLC-Primärerkrankungen) mit dem Ziel, jegliche immunmodulatorische Aktivität von Atezolizumab (d. h. Tumorummuninfiltration) bei Patient:innen im Atezolizumab-Arm mit bestätigtem Wiederauftreten der Erkrankung zu erkennen. <p>Statistische Hypothese</p> <p>Um insgesamt ein Signifikanzniveau bei einem einseitigen Fehler von 0,025 einzuhalten, wurden die Vergleiche in Bezug auf das DFS zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm für die Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC $\geq 1\%$, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, der Stadium II-III A-Population und der ITT-Population hierarchisch durchgeführt. Der Vergleich beider Arme basierte auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Null- und Alternativhypothesen wurden für die DFS-Analyse in jeder Population in Form der DFS-Überlebensfunktionen SA(t) im Atezolizumab-Arm (Arm A) bzw. SB(t) im Kontrollarm (Arm B) formuliert:</p> $H_0: SA(t) = SB(t) \text{ versus } H_1: SA(t) > SB(t)$ <p>Das Hazard Ratio (HR) wurde anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells einschließlich eines zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) geschätzt. Die für die Analyse genutzten Stratifizierungsfaktoren werden unter Item 8b beschrieben. Die HR der unstratifizierten Analyse wurden ebenfalls dargestellt. Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde das mediane DFS für jeden Behandlungsarm geschätzt, und die Kaplan-Meier-Kurve wurde zur visuellen Darstellung des Unterschieds zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm erstellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde zur Berechnung des zweiseitigen 95 %-KI für das mediane DFS in jedem Behandlungsarm angewendet. (Brookmeyer and Crowley 1982).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie IMpower010 ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu BSC bei Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) bis IIIA (gemäß UICC/AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe) nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie. Die Bewertung erfolgte anhand des primären Endpunkts DFS, beurteilt durch Prüfer:innen, und des sekundären Endpunkts OS.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Phasen: einer Rekrutierungs- und einer Randomisierungsphase.</p> <p>In der Rekrutierungsphase wurden Patient:innen, die sich kürzlich einer vollständigen Resektion des NSCLC unterzogen hatten, überprüft und geeignete Patient:innen (n = 1.280) wurden eingeschlossen, um eines von vier cisplatinbasierten Chemotherapieregimen (Cisplatin plus entweder Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed; entsprechend der Entscheidung der Prüfer:innen) zu erhalten.</p> <p>Die Randomisierungsphase begann, nachdem die Patient:innen ihre cisplatinbasierte Chemotherapie (bis zu vier Zyklen) abgeschlossen hatten und immer noch als geeignet angesehen wurden, mit der Randomisierung fortzufahren.</p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren schlossen Geschlecht, Tumorhistologie, Krankheitsstadium und den PD-L1-Expressionsstatus ein.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insgesamt wurden 1.005 Patient:innen im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Atezolizumab oder BSC zu erhalten. Patient:innen im Atezolizumab-Arm erhielten 1.200 mg Atezolizumab als intravenöse (i. v.) Infusion an Tag 1 alle 3 Wochen (q3w) für insgesamt 16 Zyklen. Patient:innen im BSC-Arm erhielten während der Randomisierungsphase außer 16 Visiten keine weitere Behandlung und wurden beginnend an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für ein Jahr kontinuierlich beobachtet (Beobachtungsphase), gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up). Ein Wechsel in den Atezolizumab-Arm (<i>Cross over</i>) war nicht erlaubt.</p> <p>Um den gleichen Anteil an Studienbeurteilungen zwischen den Behandlungsarmen, einschließlich der Beurteilungen zum Wiederauftreten der Erkrankung und der Sicherheit zu gewährleisten, unterzogen sich die Patient:innen im BSC-Arm während des ersten Jahres alle 3 Wochen (q3w) einem medizinischen Kontakt zur Beurteilung von Symptomen und unerwünschten Ereignissen (UE).</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Patienten nach vollständiger Resektion UICC Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIA NSCLC] -- Screening --> B[Studieneinschluss] B --> C[Adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie (bis 4 Zyklen)] C -- Screening --> D[Randomisierung (1:1)] D --> E[Arm A Atezolizumab 1.200 mg i.v. q3w 16 Zyklen] D --> F[Arm B Beobachtendes Abwarten] E --> G[Survival Follow-Up] F --> G </pre> <p>Stratifikationsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich vs weiblich) - Tumorhistologie (platteneithelial vs nicht-platteneithelial) - Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA)* - PD-L1 Expressionsstatus (TC2/3 vs. TC0/1 und IC2/3 vs. TC0/1 und IC0/1) <p><small>*nach UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage</small></p> <p><small>Die Patienten erhalten bis zu vier 21-tägige Zyklen Cisplatin-haltige Chemotherapie oder bis zum Auftritt einer inakzeptablen Toxizität, eines Rezidivs oder der Entscheidung des Patienten, die Therapie abzubrechen. IC: Tumorinfiltrierende Immunzellen; i.v.: intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; q3w: dreiwöchentlich; TC: Tumorzellen</small></p> <p>Studiendesign der Studie IMpower010</p> </div>
<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p><u>Protokollversion 1 - 15. April 2015:</u> Originalprotokoll</p> <p>Änderungen des Studienprotokolls</p> <p><u>Protokollversion 2 - 8. Juni 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll GO29527 wurde abgeändert, um die EUDRACT-Nummer von 2013-003330-32 in 2014-003205-15 zu ändern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer China-Erweiterungskohorte, nachdem alle geplanten Patient:innen in der globalen Hauptstudie randomisiert waren. Ziele dieser Extensionsphase und -kohorte waren die Beurteilung des Behandlungseffekts von Atezolizumab (MPDL3280A) auf das DFS in der Subgruppe an Patient:innen aus China sowie die Untersuchung der Konsistenz des Behandlungseffekts zwischen der chinesischen Subgruppe und den globalen Patient:innen aufgrund von Registrierungszwecken in China. • Der Abschnitt zu den Anforderungen der Lymphknotenresektion in den Einschlusskriterien wurde präzisiert. • Die Anforderungen an die Kontrazeption in den Ein- und Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um den Richtlinien der Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) nachzukommen. • Das Ausschlusskriterium „interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis in der Vorgeschichte“ wurde zur Anpassung an das PD-L1-Programm entfernt. Dieses Kriterium war redundant und wurde im Rahmen eines anderen Ausschlusskriteriums erfasst. • Die Vollblutprobe zur Extraktion der Desoxyribonukleinsäure (DNA, Desoxyribonucleic acid) gilt auch für die BSC-Behandlung. • Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AESI, Adverse events of special interest) wurden während der Studie und bis zu 90 Tage als Reaktion auf Rückfragen im Rahmen eines freiwilligen Harmonisierungsverfahrens (VHP, Voluntary hamonization procedure) dokumentiert. • Der Name des Studienwirkstoffs MPDL3280A wurde im gesamten Protokoll zu Atezolizumab aktualisiert. <p><u>Protokollversion 3 - 5. September 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Aspartataminotransferase (AST)/Alaninaminotransferase (ALT)-Kriterien der Einschlussphase der Studie wurden auf $\leq 2,5 \times$ der oberen Normwertgrenze (ULN, Upper limit of normal) geändert, da festgestellt wurde, dass $< 5 \times$ ULN zu hoch für das NSCLC-Stadium IB-IIIa war, unter Berücksichtigung, dass diese Patient:innen sich in einem frühen Stadium der Erkrankung ohne Metastasen befinden. • Ein Fehler in den Tabellen 15 und 23 wurde korrigiert. Die absolute Neutrophilenzahl (ANC, Absolute neutrophil count) wurde von $> 500 \times 10^6$ zu $< 500 \times 10^6$ abgeändert. <p><u>Protokollversion 4 - 5. Oktober 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Hintergrundinformationen wurden auf der Basis eines neuen Datenschnitts aktualisiert. • Der Zeitplan für die Visiten im BSC-Arm in der Randomisierungsphase wurde verkürzt, um der klinischen Praxis zu entsprechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Nachbeobachtung zur Tumorbeurteilung wurde präzisiert, um klarere Richtlinien hinsichtlich Häufigkeit und Methoden für die Nachbeobachtung bereitzustellen. • NGS wurde hinzugefügt, um das Verhältnis zwischen den somatischen Mutationen und dem Krankheitsbild zu untersuchen. • Die kürzliche Aktualisierung der Atezolizumab-Prüfärzt:innen-Broschüre (IB, Investigator's brochure) legte stringenteren Maßnahmen für die Handhabung einer immunvermittelten Toxizität fest. Angesichts dieser Aktualisierung wurde das Management von gastrointestinaler, dermatologischer, endokriner und pulmonaler Toxizität, Hepatotoxizität, potenzieller Pankreas- oder Augentoxizität und anderen immunvermittelten UE aktualisiert, um die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Atezolizumab abzubilden. • Systemische Immunaktivierung (SIA) wurde als mögliches Risiko von Atezolizumab in Kombination mit anderen immunmodulierenden Wirkstoffen identifiziert. Empfehlungen zur frühzeitigen Identifikation und Handhabung der SIA wurden hinzugefügt. • Der Einsatz jeglicher Lebendimpfstoffe wurde innerhalb von 90 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation sowie bis zu 28 Tage vor und nach der Studienbehandlung untersagt. • Die Ausschlusskriterien bei Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte wurden auf Basis einer wachsenden Sicherheitsdatenbank erweitert, um Patient:innen mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. Patient:innen mit Psoriasis-Arthritis) zuzulassen, insofern sie spezielle Bedingungen erfüllten. <p><u>Protokollversion 5 - 29. Juni 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll GO29527 wurde angepasst, um die Population geeigneter Patient:innen von einer PD-L1-selektierten Population (diejenigen mit einem PD-L1-IHC-Status von TC3 oder IC3) auf eine Population für alle Teilnehmer (<i>All-Comer</i>-Population; ungeachtet des PD-L1-IHC-Status) mit ausreichend Power für die Subgruppen TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 zu erweitern, was einen Anstieg der Gesamt-Fallzahl von 845 auf 1.127 Patient:innen bewirkte. Neueste Daten klinischer Studien zu NSCLC im Spätstadium suggerieren, dass eine <i>All-Comer</i>-Population von der Atezolizumab-Behandlung profitieren würde. Die statistischen Analyseprozeduren wurden überarbeitet, um sie den Veränderungen anzugleichen. • Atezolizumab wurde in den Vereinigten Staaten für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastatiertem Urothelkarzinomen zugelassen. • Daten der Studie GO28753 (POPLAR) wurden auf Basis eines neuen Datenschnitts aktualisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse zur klinischen Aktivität der Phase Ia-Dosis-Eskalationsstudie PCD4989g, in der Atezolizumab als Einzelwirkstoff bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren oder hämatologischen Malignomen untersucht wurde, wurden aktualisiert. • Ergebnisse zur Sicherheit und klinischen Aktivität der Phase II-Studie GO28754 (BIRCH) wurden zum Kapitel „Hintergrund“ von Atezolizumab hinzugefügt. • Die Gesamt-Fallzahl wurde aktualisiert, um die Änderungen zur Patientenpopulation und Annahmen zum HR widerzuspiegeln. • Der Stratifizierungsfaktor basierend auf dem Status der PD-L1-Tumorexpression wurde folgendermaßen aktualisiert: TC2/3 und jegliche IC versus TC0/1 und IC2/3 versus TC0/1 und IC0/1. • Patient:innen mit einem Erkrankungsstatus T4 N0-1 konnten jetzt in die Studie eingeschlossen werden, um alle Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium IIIA gemäß UICC/AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe zuzulassen. • Auf Basis der Halbwertszeit von Atezolizumab von 27 Tagen wurde das Zeitfenster der Kontrazeption bei Frauen und die Nachbeobachtung von Schwangerschaften auf 5 Monate ausgeweitet. • Die Anforderung an die Kontrazeption für weibliche und männliche Patient:innen für 6 Monate nach der letzten Dosis der cisplatinbasierten Chemotherapie wurde hinzugefügt. • Patient:innen mit Malignomen im Frühstadium, die mit Chemotherapie in kurativer Intention behandelt wurden, waren nach der Zulassung durch den medizinischen Monitor geeignet. • Ein bekannter PD-L1-Expressionsstatus ermittelt über einen IHC-Assay im Rahmen einer anderen klinischen Studie wurde ausgeschlossen. • Die Anforderung an das Gesamt-Bilirubinlevel wurde in den Einschlusskriterien aktualisiert, um es an das Atezolizumab-Programm anzupassen. • Die Ausschlusskriterien „Hyperkalzämie“ und „Patient:innen, die vor der Randomisierung Denosumab erhielten und stattdessen während der Teilnahme an der Studie kein Bisphosphonat erhalten wollten oder konnten“ wurden entfernt. • In den allgemeinen medizinischen Ausschlusskriterien wurde präzisiert, dass Patient:innen mit einer früheren abgeheilten Hepatitis B (HBV)-Infektion in der Vorgeschichte nur geeignet waren, wenn sie negativ auf HBV-DNA getestet wurden. • Der Ausschluss von Patient:innen, die außer Stande waren, die Behandlung mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs) für Pemetrexed abubrechen, wurde entfernt. Für die Pemetrexed-Therapie geeignete Patient:innen sollten die Einnahme von NSAIDs mit langen Halbwertszeiten wenigstens 5 Tage vor, am Tag selbst und wenigstens 2 Tage nach der Pemetrexed-Einnahme vermeiden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde präzisiert, dass ein Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Test vor Studieneinschluss verpflichtend ist. • Zum Ausschlusskriterium „Relevante kardiovaskuläre Erkrankung“ wurden „Zerebrovaskuläre Zwischenfälle“ hinzugefügt • Die Richtlinien hinsichtlich der Verabreichung der ersten und nachfolgenden Infusionen von Atezolizumab wurden aktualisiert. • Die zulässigen Therapien wurden überarbeitet und Hormontherapien mit Gonadotropin-Freisetzungshormon (GnRH, Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten und -Antagonisten für Prostatakrebs entfernt, weil sie Antikrebs-Therapien darstellen. • Traditionelle pflanzliche Heilmittel wurden aus den verbotenen Therapien entfernt. Es wurde verdeutlicht, dass der begleitende Einsatz pflanzlicher Heilmittel nicht empfohlen wird, weil deren PK, Sicherheitsprofil und Arzneimittelwechselwirkungen nicht bekannt sind. Der Gebrauch von pflanzlichen Heilmitteln war für Patient:innen der Studie gemäß Ermessen der Prüffärzt:innen erlaubt, vorausgesetzt, dass es keine bekannten Interaktionen mit der Studienbehandlung gab. • Eine Präzisierung hinsichtlich Schilddrüsenfunktions-Tests wurde hinzugefügt. An Studienzentren, in denen freies Trijodthyronin (T3) nicht getestet wurde, erfolgte ein Test auf Gesamt-T3. • Basierend auf einer Überprüfung der klinischen Daten ist ein Test auf Epstein-Barr-Virus nicht mehr erforderlich und wurde aus dem Protokoll gelöscht. • Eine Prämedikation für Docetaxel- und Pemetrexed-Behandlung ist nach dem lokalen Standard der Versorgung (SOC, Standard of care) erlaubt. • Die neueste Aktualisierung der Atezolizumab-IB schloss aktualisierte Vorgehensweisen für die Handhabung von Atezolizumab-spezifischen UE ein. Um die konsequente Anwendung der aktuellsten Richtlinien jederzeit in allen Atezolizumab-Protokollen zu gewährleisten, wurden die Handhabungsrichtlinien für Atezolizumab-spezifische UE aus dem Protokoll entfernt; stattdessen wurde ein Verweis auf die derzeitige Version der IB als Handlungsempfehlung erstellt. • Dosismodifikationen bei der Chemotherapie wurden restrukturiert. Allgemeine Richtlinien hinsichtlich der Dosismodifikationen wurden hinzugefügt, und die Prüffärzt:innen konnte nach Ermessen die Dosismodifikations-Richtlinien verändern oder erhöhen, je nach Schwere der Toxizität und nach Beurteilung der Risiken und Nutzen für den Patient:innen mit dem Ziel, die Compliance des Patient:innen zu erhöhen und Zugang zu unterstützenden Maßnahmen zu ermöglichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Anweisungen zum Berichten von Schwangerschaften bei weiblichen Patientinnen und weiblichen Partnern männlicher Patient:innen wurden aktualisiert. Die Prüfärzt:innen hatten nun ein Formular zum Berichten von Schwangerschaften in klinischen Studien auszufüllen und nicht später als 24 Stunden nach Kenntnis der Schwangerschaft per E-Mail oder Fax beim Sponsor oder seinem Beauftragten einzureichen. Zusätzlich sollten die Prüfärzt:innen ein Formular zum Berichten von Schwangerschaften in klinischen Studien einreichen, wenn aktuelle Informationen zum Verlauf und dem Ergebnis der Schwangerschaft verfügbar waren. • Die Kontaktdaten eines vertretenden medizinischen Monitors wurden hinzugefügt. • Eine Präzisierung erfolgte im gesamten Protokoll, indem der Ausdruck „Study drug“ durch Atezolizumab ersetzt wurde und „Study treatment“ sich auf Atezolizumab und Chemotherapie bezog. • Die Anforderung an eine Urinanalyse, diese in allen Behandlungszyklen und der Visite zum Behandlungsabbruch durchzuführen, wurde entfernt. Eine Urinanalyse war nur während des Screenings erforderlich und wurde, falls klinisch erforderlich, während der Studienbehandlung eingeholt. • Die Fallzahl für die China-Erweiterungskohorte wurde von 150 auf 250 Patient:innen aktualisiert, um die Änderungen der Zielpopulation und des HR widerzuspiegeln. • Der Zeitpunkt der Vollblut Probennahme in Zyklus 1, Tag 1 wurde auf das Screening verschoben, um eine Probennahme bei allen untersuchten Patient:innen zu ermöglichen. • Klarstellung, dass das Zeitfenster der Erhebung obligatorischer Tumorbiopsien nach radiografisch bestätigter Krankheitsprogression bis zu 40 Tage ab dem Datum der Krankheitsprogression beträgt oder vor Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat. • Klarstellung, dass alle UE während der Studie berichtet werden sollten. SUE und AESI wurden während der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (letzte Studienbeurteilung für Patient:innen in Arm B) dokumentiert, und alle anderen UE wurden während der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (letzte Studienbeurteilung für Patient:innen randomisiert auf Arm B) dokumentiert. <p><u>Protokollversion 6 - 2. März 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll GO29527 wurde entsprechend den Anforderungen seitens der spanischen Gesundheitsbehörde geändert, um das Protokoll der neusten Atezolizumab-IB anzugleichen. • Abschnitt 5.1.1 wurde geändert, um der aktuellen Formulierung zu den Risiken in Zusammenhang mit Atezolizumab zu entsprechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Appendix 8 (Risiken im Zusammenhang mit Atezolizumab und Richtlinien zur Handhabung von in Zusammenhang mit Atezolizumab stehenden UE) wurde hinzugefügt, sodass es nicht mehr nötig war, die Atezolizumab-IB für Handlungsrichtlinien hinzuzuziehen. Richtlinien für den Umgang mit Patient:innen, bei denen UE in Zusammenhang mit anderen gemäß Protokoll vorgeschriebenen Behandlungen auftraten, sind weiterhin im Sicherheitsplan enthalten. • Die Informationen zur Atezolizumab-Dosismodifikation, der Handhabung von Atezolizumab-spezifischen UE und SIA wurden in Appendix 8 verschoben. <p><u>Protokollversion 7 - 30. Oktober 2018</u></p> <p>Für VHP-Zentren spiegelt diese Abänderung die Veränderungen zu Version 6 (VHP) wider.</p> <p>Für Zentren außerhalb des VHP spiegelt diese Abänderung die Veränderungen zu Version 5 wider, einschließlich der Veränderungen in Version 6 (VHP). (Anmerkung: Es gab keine Version 6 für Nicht-VHP-Zentren.)</p> <p>Neue Änderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Populationen zur Primäranalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes DFS, beurteilt durch Prüfer:innen, wurden abgeändert, um sich auf die PD-L1-selektierten Populationen (definiert gemäß SP142-IHC-Assay) innerhalb der Stadium II-IIIa-Subpopulation, in der gesamt-randomisierten Stadium II-IIIa-Subpopulation sowie in der ITT-Population (alle randomisierten Patient:innen mit Stadium IB-IIIa-NSCLC) zu fokussieren. Die statistische Testhierarchie wurde entsprechend angepasst. • Die Populationen zur Primäranalyse der sekundären Endpunkte DFS-Raten nach 3 und 5 Jahren wurden auf die PD-L1-selektierten (definiert gemäß SP142-IHC-Assay), gesamt-randomisierten Populationen mit Stadium II-IIIa-NSCLC und der ITT-Population reduziert. • Die Populationen zur Primäranalyse des sekundären Endpunktes OS wurden nur auf die ITT-Population aktualisiert. • Ein sekundäres Wirksamkeitsziel wurde hinzugefügt, um die Wirksamkeit von 16 Zyklen der Atezolizumab-Behandlung verglichen zu BSC auf Basis des DFS in den PD-L1-selektierten Populationen (definiert gemäß SP263- Assay) innerhalb der auswertbaren Patient:innen sowohl innerhalb der Stadium II-IIIa-Subpopulation sowie der ITT-Population zu beurteilen. Beide Assays besitzen einen prädiktiven Wert für den PD-L1-Status und helfen, mögliche Teilpopulationen an Patient:innen zu identifizieren, die stärker von einer PD-L1-Behandlung profitieren. Es wurden ferner Formulierungen hinzugefügt, um klarzustellen, dass die PD-L1-Expression mittels SP142-IHC-Assay bestimmt wird, insofern nicht anders spezifiziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die chinesische Erweiterungskohorte und die entsprechenden geplanten Analysen der chinesischen Subgruppe wurden entfernt. Verweise zu „global“ versus „China-Erweiterungs“-Subpopulationen wurden im gesamten Protokoll gelöscht. • Die ungefähre Anzahl an einzuschließenden und zu randomisierenden Patient:innen, die Ausfallrate und die korrigierte nötige Fallzahl für die Studie wurden aktualisiert. Das Ende der Studie wurde entsprechend abgeändert. • Einschlusskriterien, welche die Kontrazeption bei Frauen betrafen, wurden modifiziert, um festzulegen, wann Frauen auf Eizellspenden verzichten sollten. • Das Zeitfenster, in dem es Patient:innen verboten war, abgeschwächte Lebendimpfstoffe zu erhalten, wurde korrigiert. • Anweisungen zum Widerruf von Patient:innenproben aus dem Roche Clinical Repository nach Schließung eines Zentrums wurden modifiziert, um zu verdeutlichen, dass Prüfärzt:innen den Sponsor über den Widerruf des Patient:innen mittels einer E-Mail an global_rcr-withdrawal@roche.com unter Angabe der Studiennummer und Patient:innennummer informieren musste. • Die Angaben zu den Risiken von Atezolizumab wurden überarbeitet, um mit den aktuellen Formulierungen zu den Risiken von Atezolizumab übereinzustimmen, ferner wurden die Richtlinien zur Handhabung von Patient:innen, bei denen mit Atezolizumab in Verbindung stehende UE auftraten, überarbeitet, um Nephritis einzuschließen. • Die Vorgaben für das Berichten des Terminus „plötzlicher Tod“ wurden dahingehend aktualisiert, dass auch die mutmaßliche Todesursache anzugeben war. • Das Berichten von UE, die zu einer Krankenhauseinweisung führten, wurde präzisiert. • Aktualisierung der Kontaktdaten nach Wechsel des medizinischen Monitors. • Sprachlich wurden Formulierungen angepasst, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass in manchen Zentren keine Nachbeobachtung von Partnerschwangerschaften erlaubt war. • Sprachlich wurden Formulierungen aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass therapeutische oder elektive Schwangerschaftsabbrüche nicht als UE gelten, es sei denn, sie wurden aufgrund einer zugrundeliegenden mütterlichen oder embryofetalen Toxizität durchgeführt. In diesen Fällen sollte die zugrundeliegende Toxizität als SUE berichtet werden. Ebenfalls wurde klargestellt, dass alle Schwangerschaftsabbrüche in einem Papierformular für die Meldung von Schwangerschaften im Rahmen klinischer Studien berichtet werden sollten. • Die folgenden Änderungen wurden im Statistikteil vorgenommen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Der Statistikteil wurde abgeändert, um die angepassten Patientenpopulationen für die Wirksamkeitsanalysen sowie die aktualisierten Schätzungen zum Patientenzugang widerzuspiegeln. ○ Die statistische Testhierarchie wurde abgeändert, um sich auf die Beurteilungen der primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsziele zu fokussieren. ○ Eine Änderung wurde hinsichtlich der stratifizierten Analysen vorgenommen, um das mögliche Risiko einer Überstratifizierung in den Wirksamkeitsanalysen zu adressieren. ○ Auf Basis der aktualisierten Richtlinien der Food and Drug Administration (FDA) der Vereinigten Staaten (US, United States) wurde eine zusätzliche Zensierungsregel für den primären Endpunkt DFS aufgrund von US-Zulassungszwecken aus der primären Analyse entfernt und als Sensitivitätsanalyse hinzugefügt. ○ Eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit wurde hinzugefügt, die durchgeführt wurde, wenn etwa 70 % der gesamten für die Primäranalyse benötigten DFS-Ereignisse eingetreten waren. Die Interimsanalyse wurde durch eine externe Gruppe von Statistikern durchgeführt und seitens eines unabhängigen Daten-Monitoring-Komitees (iDMC, independent data monitoring committee) überprüft. ○ Die Zeit- und Abbruchgrenzen der Analyse für die geplante Interimsanalyse des OS wurden angepasst und eine 4. Interimsanalyse zur Wirksamkeit des OS wurde hinzugefügt. <ul style="list-style-type: none"> • Formulierungen wurden hinzugefügt, um die Konsistenz mit der aktuellen Datenaufbewahrungsrichtlinie von Roche zu gewährleisten und um strengeren lokalen Anforderungen gerecht zu werden (falls zutreffend). • Ein Verweis zu einem informativen Modul über eine elektronische Tabelle wurde gelöscht, da entschieden worden war, dies nicht in die Studie mit einzuschließen. • Der Prozess zur Überprüfung und Handhabung von Protokollabweichungen wurde gemäß interner Standardarbeitsanweisungen aktualisiert. • Appendix 2 wurde aktualisiert, um den zeitlichen Ablauf der Tumorbeurteilung zu präzisieren. • Appendix 3 wurde aktualisiert, um das Zeitfenster und den Ablauf der Biomarker-Probenahme zu präzisieren. <p><u>Version 6 (VHP) Änderungen:</u></p> <p>Das Protokoll GO29527 wurde entsprechend den Anforderungen seitens der spanischen Gesundheitsbehörde geändert, um das Protokoll der neusten Atezolizumab-IB anzugleichen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1.1 wurde geändert, um den aktuellen Risikoformulierungen zu Atezolizumab zu entsprechen. • Appendix 8 (Risiken im Zusammenhang mit Atezolizumab und Richtlinien zur Handhabung von im Zusammenhang mit Atezolizumab stehenden UE) wurde hinzugefügt, sodass es nicht mehr nötig war, die Atezolizumab-IB für Handlungsrichtlinien hinzuzuziehen. Richtlinien für den Umgang mit Patient:innen, bei denen UE in Zusammenhang mit anderen gemäß Protokoll vorgeschriebenen Behandlungen auftraten, sind weiterhin im Sicherheitsplan enthalten. • Die Informationen hinsichtlich der Atezolizumab-Dosismodifikation, der Handhabung von Atezolizumab-spezifischen UE und SIA wurden in Appendix 8 verschoben. <p><u>Protokollversion 8 - 11. Februar 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf den sich abzeichnenden Biomarkerdaten außerhalb der Studie GO29527 und der sich entwickelnden Testumgebung für die PD-L1-Diagnostik wurden die Populationen der Primäranalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt DFS, beurteilt durch Prüffärzt:innen, abgeändert, um sich auf die PD-L1-Subpopulation (definiert als $\geq 1\%$ TC-Expression gemäß SP263-IHC-Assay), die Stadium II-IIIa-Population (d. h. alle randomisierten Patient:innen mit Stadium II-IIIa-NSCLC) und die ITT-Population (alle randomisierten Patient:innen mit Stadium IB-IIIa-NSCLC) zu fokussieren. Ein neuer Appendix 5 (Anti-PD-L1 [SP263]-IHC) wurde hinzugefügt und nachfolgende Appendixes entsprechend umgeordnet. • Die Analysepopulationen für die sekundären Endpunkte 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS-Raten wurden aktualisiert als PD-L1-Subpopulation definiert gemäß SP263-TC $\geq 1\%$ innerhalb der Stadium II-IIIa-Population, der Stadium II-IIIa-Population und der ITT-Population. Das DFS in der PD-L1-Subpopulation definiert als SP263-TC $\geq 50\%$ innerhalb der Stadium II-IIIa-Population wurde als einer der sekundären Endpunkte hinzugefügt. • Analysen des DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert gemäß SP142-IHC-Assay wurden zu den explorativen Analysen geändert und Analysen des DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert gemäß 22C3-IHC-Assay wurden als explorative Analysen hinzugefügt. Diese Änderung wird die Beurteilung der derzeit in der klinischen NSCLC-Diagnose genutzten Routine-PD-L1-Assays erleichtern. • Die ungefähre Anzahl einzuschließender und zu randomisierender Patient:innen sowie die Abbrecherquote wurden aktualisiert, weil der Studieneinschluss und die Randomisierung der Patient:innen abgeschlossen waren. Das Ende der Studie wurde entsprechend angepasst. • Die Liste der Atezolizumab-Risiken wurde aktualisiert, um Myositis aus Gründen der Konsistenz in die Liste der identifizierten Risiken in der Atezolizumab-IB aufzunehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Um eine Anfrage der französischen nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten (ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) zu adressieren, wurde die Terminologie der SIA durch hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) und Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) in der Liste der möglichen Risiken von Atezolizumab ersetzt und die Handhabungsrichtlinien für SIA wurden durch die Handhabungsrichtlinien für HLH und MAS ersetzt. Zusätzlich wurde SIA von der Liste der AESI gelöscht. • Zur Angleichung an die Atezolizumab-IB, Version 15, wurde „immunbedingt“ zu „immunvermittelt“ bei der Beschreibung von Ereignissen im Zusammenhang mit Atezolizumab abgeändert. • Das angenommene mediane DFS in beiden Armen und die Ziel-HR wurden aktualisiert, um den derzeitigen medizinischen Wissenskonsens in der adjuvanten NSCLC-Behandlung widerzuspiegeln. • Die Berechnung der Abbruchgrenzen zur Wirksamkeit wurde angepasst, um die Alpha-Spending-Funktion von Hwang-Shih-DeCani mit dem Gamma-Parameter von -0,9 für das DFS und die Alpha-Spending-Funktion mit dem kumulativen einseitigen Alpha von 0,001, 0,012, 0,022, 0,024 und 0,025 für das OS zu verwenden, um mehr Alpha für die Interimsanalysen entsprechend des Datenfälligkeitzeitpunktes für DFS und OS aufzuteilen. • Die in den stratifizierten Analysen für die verschiedenen Analysepopulationen genutzten Stratifizierungsfaktoren wurden präzisiert, um das mögliche Löschen der wichtigsten prognostischen Faktoren zu vermeiden und damit die Überkorrektur eines möglichen Risikos einer Überstratifizierung. • Appendix 7 (Anaphylaxie-Vorsorge) wurde dahingehend modifiziert, dass die Anforderung des Gebrauchs eines Tourniquets gelöscht wurde. Die Anwendung eines Tourniquets wird aufgrund des begrenzten therapeutischen Nutzens und dem Risiko des Zeitverlusts für wichtigere Maßnahmen nicht mehr empfohlen (Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al. Allergo J Int. 2014; 23, 96-112). • Um eine Anfrage der französischen ANSM zu adressieren, wurden die Atezolizumab-UE-Handhabungsrichtlinien überarbeitet, sodass Laboranomalien (z. B. natriuretisches Peptid vom B-Typ) und kardiale Bildgebungsanomalien als Anzeichen oder Symptome hinzugefügt wurden, die auf eine Myokarditis hindeuten. • Die Handhabungsrichtlinien für infusionsbedingte Reaktionen im Zusammenhang mit Atezolizumab wurden aktualisiert, sodass diese nun auch Richtlinien zur Handhabung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, Cytokine release syndrome) enthalten, um der Definition, Einstufung und dem Management des CRS zu entsprechen, wie in einer kürzlich erschienenen Publikation wiedergegeben (Lee et al. 2019).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="587 295 970 324"><u>Protokollversion 9 – 17. April 2021</u></p> <p data-bbox="587 340 1369 555">Das Protokoll GO29527 wurde in erster Linie geändert, um sprachliche Anpassungen bezüglich des Patient:innenkontakts während des Survival Follow-up vorzunehmen, sowie ein Blinded independent central review (BICR) zu ermöglichen. Weitere Protokolländerungen erfolgten, um die Risiken und die Handhabungsrichtlinien von Atezolizumab an die neueste Atezolizumab-IB anzupassen. Die Protokolländerungen und eine Rationale für jede Änderung sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul data-bbox="624 571 1369 1861" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="624 571 1369 667">• Die Liste der zugelassenen Indikationen für Atezolizumab wurde aktualisiert und umfasst jetzt Hepatozelluläres Karzinom und Melanom. <li data-bbox="624 683 1369 801">• Um einer Anfrage der FDA zu entsprechen, wurde eine Formulierung hinzugefügt, die einem Independent review facility (IRF) die Durchführung eines BICR der Response- Endpunkte ermöglicht. <li data-bbox="624 817 1369 943">• Die Formulierung in Bezug auf die Häufigkeit der Patient:innenkontakte während des Follow-up wurde präzisiert, um einen Patient:innenkontakt alle 3 Monate oder häufiger (falls nötig) für die Interimsanalyse zuzulassen. <li data-bbox="624 958 1369 1021">• Die Liste der identifizierten Risiken von Atezolizumab wurde um schwere kutane Nebenwirkungen ergänzt. <li data-bbox="624 1037 1369 1133">• Um einer Anfrage der französischen ANSM zu entsprechen, wurde SIA durch HLA und MAS auf der Liste der nicht-schwerwiegenden AESI ersetzt. <li data-bbox="624 1149 1369 1245">• Zur Anpassung an die Einwilligungserklärung wurde die sprachliche Ergänzung „Studiendaten dürfen für weitere Zwecke verwendet werden“ in Abschnitt 7.5 eingefügt. <li data-bbox="624 1261 1369 1323">• Die Benennung einer Roche Richtlinie zur gemeinsamen Datennutzung wurde korrigiert. <li data-bbox="624 1339 1369 1491">• Appendix 6 wurde überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass Atezolizumab bei Patient:innen, die im Vorfeld eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion im Rahmen einer Behandlung mit anderen Krebs-Immuntherapien erlitten hatten, mit Vorsicht angewendet werden sollte. <li data-bbox="624 1507 1369 1659">• Die Richtlinien zur Handhabung von Atezolizumab-assoziierten dermatologischen Nebenwirkungen wurden aktualisiert, um Handlungsempfehlungen für schwere kutane Nebenwirkungen wie dem Stevens-Johnson Syndrom und der toxischen epidermalen Nekrolyse zu geben. <li data-bbox="624 1675 1369 1861">• Die Handhabungsrichtlinien für HLH und MAS wurden zur Anpassung an die Atezolizumab-IB, Version 17, modifiziert, um darauf hinzuweisen, dass eine HLH in Betracht gezogen werden sollte, wenn sich ein CRS atypisch oder langanhaltend zeigt, um eine Anti-Zytokin-Therapie als Option für die Behandlung des HLH oder MAS hinzuzufügen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Protokollversion 10 – 03. Februar 2022</u></p> <p>Das Protokoll GO29527 wurde in erster Linie geändert, um die Risiken und die Handhabungsrichtlinien von Atezolizumab an die neueste Atezolizumab-IB anzupassen. Die Protokolländerungen und eine Rationale für jede Änderung sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf die Coronavirus-Pandemie 2019 (COVID-19) wurden folgende Änderungen eingeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Nutzen-Risiko-Bewertung und Hinweise zur gleichzeitigen Verabreichung von COVID-19-Impfstoffen wurden hinzugefügt. ○ Der Sicherheitsplan wurde aktualisiert, um ein Screening auf aktive Infektionen gemäß lokalen- und institutionellen Richtlinien oder Richtlinien von Fachgesellschaften zu gewährleisten. • Die Verantwortlichkeiten der Prüfarzt:innen und die Rolle des medizinischen Monitors bei der Prüfung der Eignung der Patient:innen und während der Studiendurchführung wurden klargestellt. • Der Abschnitt "Vorsichtsmaßnahmen bei der Therapie" wurde um immunsuppressive Medikamente ergänzt, um den Atezolizumab Management-Richtlinien in Appendix 9 zu entsprechen, welche den Einsatz immunsuppressiver Arzneimittel zur Behandlung von Kortikosteroid-refraktären immunvermittelten unerwünschten Ereignissen erlauben. • Zur Angleichung an den aktualisierten MedDRA Begriff, wurde der medizinische Begriff „primäre biläre Zirrhose“ durch den Begriff „primäre biläre Cholangitis“ ersetzt. • Zur Angleichung an die Atezolizumab-IB, Version 18, wurden die Richtlinien zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen aktualisiert • Die Richtlinien zum Umgang mit Myositis Grad 4 wurden entfernt, da die NCI CTCAE Version 4 keine Kategorie Grad 4 für Myositis enthält. Die Anweisungen zu wiederkehrenden Ereignissen des Grades 3 wurden entsprechend geändert. <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Alle Änderungen der geplanten, im Protokoll beschriebenen Analysen dieser Studie wurden im statistischen Analyseplan (SAP) umgesetzt. Diese Studie hat nur eine SAP-Version; der SAP wurde nach Finalisierung nicht verändert.</p>
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Patient:innen wurden untersucht und eingeschlossen, falls sie eine vollständige chirurgische Resektion eines NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) bis IIIA (gemäß UICC/AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe) erhalten hatten. Für die Rekrutierungsphase geeignete Patient:innen erhielten vier Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie, falls keine unzumutbare Toxizität, ein Krankheitsrückfall oder eine Entscheidung des Patient:innen zum Abbruch auftraten. Die eingeschlossenen Patient:innen erhielten eines von 4 Chemotherapieregimen entsprechen der Prüfarzt:innen-Entscheidung. Nach Abschluss der Chemotherapie wurden die Patient:innen, die weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten, auf die Behandlungsarme randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab (Arm A) oder BSC (Arm B).</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p><u>Einschlusskriterien für die Rekrutierungsphase:</u></p> <p>Patient:innen, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Rekrutierungsphase aufgenommen und erhielten eine cisplatinbasierte Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer repräsentativen Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE, formalin-fixed, paraffin-embedded) Tumorprobe in einem Paraffinblock (bevorzugt) oder 15 (oder mehr) ungefärbte, frisch geschnittene Serienschnitte (auf Objektträgern) einer FFPE-resezierten Tumorprobe. Der Probe musste der zugehörige Pathologiebericht beiliegen. • Unterschriebene Einwilligungserklärung. • Alter ≥ 18 Jahre. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0 oder 1. • Histologische oder zytologische Diagnose eines NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm)-IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) (gemäß UICC/AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe; Detterbeck et al. 2009). • Patient:innen mussten sich 4-12 Wochen (≥ 28 Tage und ≤ 84 Tage) vor dem Einschluss einer vollständigen Resektion ihres NSCLC unterzogen haben und von der Operation angemessen genesen sein. <p>Folgende Arten der Resektion waren zugelassen: Lobektomie, Sleeve-Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie.</p> <p>Eine Resektion durch Segmentektomie oder Wedge-Resektion war nicht erlaubt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wurde eine Mediastinoskopie präoperativ nicht durchgeführt, so wurde erwartet, dass wenigstens eine systematische Probennahme der mediastinalen Lymphknoten erfolgte, auch wenn eine komplette mediastinale Lymphknoten-Dissektion (MLND, Mediastinal lymph node dissection) bevorzugt wurde. Die systematische Probennahme war definiert als Entfernung von wenigstens einem repräsentativen Lymphknoten in festgelegten Ebenen. Die MLND beinhaltete die Resektion aller Lymphknoten auf denselben Ebenen. Für eine rechte Thorakotomie war die Probenahme oder MLND auf den Ebenen 4 und 7 erforderlich sowie für eine linke Thorakotomie auf den Ebenen 5 und/oder 6 und 7. <p>Ausnahmen waren in den folgenden Situationen erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lag im Operationsbericht oder in einem separat eingereichten Addendum des Chirurgen eine eindeutige Dokumentation der Untersuchung der erforderlichen Lymphknotenbereiche vor, so wurden die Patient:innen als geeignet betrachtet, falls keine Lymphknoten in diesen Bereichen gefunden wurden. ○ Hatten Patient:innen in einer Ebene eine dokumentierte N2-Erkrankung (gemäß UICC/AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe; Detterbeck et al. 2009), so mussten nicht alle Ebenen beprobt werden. ○ Ergaben die Ergebnisse der präoperativen Staging-Bildgebung (Kontrast-Computertomographie [CT] und Positronen-Emissions-Tomographie [PET]-Scans) keinen Hinweis auf eine Erkrankung im Mediastinum, so wurden die Patient:innen als geeignet angesehen, falls die N2-Lymphknotenentnahme nicht gemäß Entscheidung des Chirurgen durchgeführt wurde. <ul style="list-style-type: none"> • Eignung für eine cisplatinbasierte Chemotherapie. • Adäquate hämatologische und Endorganfunktionen, definiert anhand folgender, innerhalb von 14 Tagen vor dem Einschluss ermittelter Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ $ANC \geq 1.500$ Zellen/μl, ○ Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/μl, ○ Thromboplastinzeit/international normalized ratio (INR) $\leq 1,5$, oder Thromboplastinzeit/INR $\leq 3,0$, falls Patient:innen therapeutische Antikoagulantien erhielten, ○ aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, Activated partial thromboplastin time) \leq der ULN der Einrichtung oder $aPTT < 1,5 \times ULN$, falls die Patient:innen therapeutische Antikoagulantien bekamen, ○ Gesamt-Bilirubin $\leq 1,25 \times ULN$; <p>Patient:innen mit bekanntem Gilbert-Syndrom, die eine Serum-Bilirubin-Konzentration $\leq 3 \times ULN$ hatten, konnten eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SGOT (AST) $\leq 2,5 \times ULN$, ○ SGPT (ALT) $\leq 2,5 \times ULN$,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ berechnete Kreatinin-Clearance (CRCL, Creatinine clearance) ≥ 60 ml/min, unter Verwendung institutioneller Richtlinien oder der Standardformel von Cockcroft und Gault (1976). <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen der Zustimmung (der Patient:in und/oder des Partners) bei Frauen im gebärfähigen Alter und Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter zur Anwendung von hocheffektiven Methoden zur Kontrazeption mit einer Fehlerquote von $< 1\%$ pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung. Frauen und Männer sollten die Kontrazeption für 6 Monate nach der letzten Dosis der cisplatinbasierten Chemotherapie (Cisplatin plus Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed) weiterführen. Mit Atezolizumab behandelte Frauen sollten die Kontrazeption bis 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab fortführen. Eine Eizellspende hatten Frauen während dieser Zeit zu unterlassen. <p>Eine Frau wurde als gebärfähig angesehen, wenn sie postmenarchisch war, noch nicht das postmenopausale Stadium erreicht hatte (≥ 12 zusammenhängende Monate Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hatte (Entfernung der Eierstöcke und/oder des Uterus).</p> <p>Beispiele für kontrazeptive Methoden mit einer Fehlerrate von $< 1\%$ pro Jahr schließen bilaterale Tubenligatur, Sterilisation des Mannes, routinierten, bestimmungsgemäßen Gebrauch hormoneller, ovulationshemmender Kontrazeptiva, hormonfreisetzende Intrauterinpressare und Intrauterinpressare aus Kupfer ein.</p> <p>Die Zuverlässigkeit sexueller Abstinenz sollte in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie sowie den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patient:innen bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Zurückziehen (Coitus interruptus) sind keine akzeptablen Methoden der Kontrazeption.</p> <p>Frauen, die nicht postmenopausal (≥ 12 Monate nicht-therapieinduzierte Amenorrhoe) oder chirurgisch sterilisiert waren, mussten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der cisplatinbasierten Chemotherapie einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen.</p> <p><u>Einschlusskriterien für die Randomisierungsphase:</u></p> <p>Patient:innen, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nach Vollendung der Rekrutierungsphase und bis zu vier Zyklen cisplatinbasierter Chemotherapie in die Randomisierungsphase aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate hämatologische und Endorganfunktionen definiert anhand der folgenden, innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung ermittelten Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ≥ 1.500 Zellen/μl (ohne Förderung eines Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktors), ○ Lymphozytenzahl ≥ 500 Zellen/μl, ○ Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/μl,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl; Patient:innen konnten transfundiert werden, um dieses Kriterium zu erfüllen. ○ INR oder aPTT $\leq 1,5 \times$ ULN; Dies bezieht sich nur auf nicht mit Antikoagulantien behandelte Patient:innen; Patient:innen unter Antikoagulantien sollten auf eine stabile Dosis eingestellt sein. ○ AST, ALT und alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times$ ULN, ○ Serum-Bilirubin $\leq 1,25 \times$ ULN; Patient:innen mit bekanntem Gilbert-Syndrom, die eine Serum-Bilirubin-Konzentration $\leq 3 \times$ ULN hatten, konnten eingeschlossen werden. ○ Berechnete CRCL ≥ 30 ml/min.; die CRCL wurde anhand institutioneller Richtlinien oder mit der Standardmethode der Cockcroft-Gault-Formel (1976) berechnet. ○ Frauen, die nicht postmenopausal (≥ 12 Monate nicht-therapie-induzierte Amenorrhoe) oder chirurgisch sterilisiert waren, mussten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Atezolizumab- oder BSC-Behandlung einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen. <p>Ausschlusskriterien</p> <p><u>Ausschlusskriterien für die Rekrutierungsphase:</u></p> <p>Patient:innen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheit oder Gesundheitszustand, der die Fähigkeit des Patient:innen beeinträchtigen konnte, die Studienabläufe zu verstehen, zu befolgen und/oder einzuhalten. • Schwangere oder stillende Frauen. • Vorherige Behandlung mit einer systemischen Chemotherapie, mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhalt einer Chemotherapie im Frühstadium eines Malignoms mit kurativer Intention war nach Zustimmung seitens des medizinischen Monitors erlaubt, vorausgesetzt, die letzte erhaltene Dosis lag mehr als 5 Jahre vor dem Einschluss zurück. ○ Eine niedrig-dosierte Chemotherapie im Fall nicht-maligner Zustände war nach Zustimmung seitens des medizinischen Monitors erlaubt. • Hormonelle Krebstherapie oder Strahlentherapie als vorhergehende Krebstherapie innerhalb von 5 Jahren vor Einschluss; <ul style="list-style-type: none"> ○ eine vorherige Operation, biologische Therapie, Hormontherapie oder Strahlentherapie eines Malignoms, dass nun als geheilt gilt über 5 Jahre vor dem Einschluss war akzeptabel.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat mit therapeutischer Intention innerhalb von 28 Tagen vor dem Einschluss. • Hörverlust (gemessen mittels Audiometrie) von 25 dB bei zwei aufeinanderfolgenden Frequenzen (eine Audiometrie wurde nur bei Patient:innen mit vermutetem oder definitivem Hörverlust verlangt). • Bekannte Unverträglichkeit gegenüber jeglicher Komponente des dem Patient:innen zugeteilten Chemotherapieregimes oder gegenüber Mannitol. • Vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien, therapeutischen Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörpern. <p>Patient:innen, die zuvor eine anti-CTLA (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein)-4-Behandlung erhalten haben, konnten bei Erfüllung folgender Kriterien eingeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verabreichung der letzten Dosis der anti-CTLA-4-Behandlung mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung; ○ Keine Vorgeschichte schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen von anti-CTLA-4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]-Grade 3 und 4). <ul style="list-style-type: none"> • Andere Malignome als NSCLC innerhalb von 5 Jahren vor Einschluss, mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko von Metastasen oder Tod (z. B. erwartetes OS nach 5 Jahren > 90 %), die mit kurativer Intention behandelt wurden (wie etwa adäquat behandelte In-situ Karzinome des Gebärmutterhalses, Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, mit kurativer Intention chirurgisch behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom, duktales chirurgisch mit kurativer Intention behandeltes In-situ Karzinom). • Vorgeschichte schwerer allergischer, anaphylaktischer oder anderer hypersensitiver Reaktionen auf chimäre oder humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine. • Bekannte Hypersensitivität gegenüber biopharmazeutischen Produkten, die aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen wurden, oder anderen Komponenten der Atezolizumab-Formulierung. • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, vaskuläre Thrombose in Verbindung mit dem Antiphospholipid-Syndrom, Wegener-Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis; <p>Patient:innen mit einer autoimmunvermittelten Hypothyreose in der Vorgeschichte in Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Schilddrüsenersatzhormones waren für diese Studie geeignet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient:innen mit kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1, die mit einem Insulinregime stabil behandelt wurden, waren für diese Studie geeignet.</p> <p>Patient:innen mit Ekzem, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. keine Psoriasis-Arthritis) waren zugelassen, insofern sie die folgenden Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Ausschlag durfte weniger als 10 % der Körperoberfläche (BSA, Body surface area) bedecken. ○ Die Krankheit war vor Behandlungsbeginn (Baseline) gut kontrolliert und benötigte nur niedrig-potente topische Steroide. ○ Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung innerhalb der letzten 12 Monate, die eine Behandlung mit entweder PUVA (Psoralen plus Ultraviolett-A-Bestrahlung), Methotrexat, Retinoiden, biologischen Wirkstoffen, oralen Calcineurin-Inhibitoren oder hochwirksamen oder oralen Steroiden erforderte. <ul style="list-style-type: none"> ● Positiver HIV-Test. <p>Alle Patient:innen wurden vor Einschluss in die Studie auf HIV getestet und HIV-positive Patient:innen wurden aus der klinischen Studie ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Patient:innen mit aktiver Hepatitis B (chronisch oder akut; definiert als positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HbsAg, Hepatitis B surface antigen]-Test während des Screenings) oder Hepatitis C (HCV). <p>Patient:innen mit früherer Hepatitis-B-Infektion (HBV) oder bewältigter HBV-Infektion (definiert als Vorhandensein von Hepatitis-B-Antikörpern [HbcAb, Hepatitis b core antibody] und Nichtvorliegen von HbsAg) wurden als geeignet erachtet. Für diese Patient:innen musste vor der Randomisierung ein HBV-DNA-Test vorliegen.</p> <p>Patient:innen mit positivem Test auf HCV-Antikörper durften nur dann eingeschlossen werden, wenn eine PCR-Untersuchung negativ auf HCV-Ribonukleinsäure (RNA, Ribonucleic acid) ausfiel.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Aktive Tuberkulose. ● Relevante kardiovaskuläre Erkrankung, Stadium II oder höher gemäß New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation, Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskulärer Zwischenfall im Zeitraum von 3 Monaten vor der Randomisierung, instabile Arrhythmien oder instabile Angina. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit, kongestiver Herzinsuffizienz, die nicht den oben genannten Kriterien entspricht, oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 50 % mussten einem stabilen Behandlungsschema folgen, das nach Ermessen des behandelnden Arztes und gegebenenfalls in Rücksprache mit einem Kardiologen optimiert wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose, organisierenden Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), arzneimittelinduzierten Pneumonitis, idiopathischen Pneumonitis oder Hinweise auf eine aktive Pneumonitis im Thorax-CT. <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Strahlungsfeld (Fibrose) wurde als zulässig erachtet. • Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation oder solide Organtransplantation. • Alle anderen Krankheiten, Stoffwechselstörungen, körperlichen Untersuchungsbefunde oder klinischen Laborergebnisse, die einen begründeten Verdacht auf eine Erkrankung oder Bedingungen ergeben, die gegen die Verwendung eines Prüfpräparats sprechen oder die Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse haben könnten oder ein hohes Risiko für Komplikationen während der Behandlung für den Patient:innen bedeuten. • Bekannter, mittels IHC-Assay aus einer anderen klinischen Studie bestimmter Tumor-PD-L1-Expressionsstatus (z. B. Patient:innen, deren PD-L1-Expressionsstatus während des Screenings für den Einschluss in eine Studie mit Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörpern bestimmt worden war, aber die nicht geeignet waren, wurden ausgeschlossen). <p><u>Spezifische Ausschlusskriterien für die Pemetrexed-Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit Plattenepithelhistologie. <p><u>Ausschlusskriterien für die Randomisierungsphase</u></p> <p>Patient:innen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Randomisierung der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen oder Symptome einer Infektion innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung (schwere Infektionen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung), einschließlich, aber nicht beschränkt auf Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen im Zuge der Infektion, Bakteriämie oder schwerer Pneumonie. • Erhalt therapeutischer Antibiotika oral oder i. v. innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, die prophylaktisch Antibiotika erhielten (z. B. zur Prävention einer Harnwegsinfektion oder der Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung), waren zugelassen. • Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder die Erwartung, dass ein großer chirurgischer Eingriff im Verlauf der Studie erforderlich würde. • Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder die Erwartung, dass ein solcher abgeschwächter Lebendimpfstoff während der Studie erforderlich sein würde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit systemischen immunstimulierenden Wirkstoffen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Interferone oder Interleukin-2) innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittelwirkstoffs, je nachdem welches länger war, vor der Randomisierung. Vorherige Krebsimpfungen waren erlaubt. • Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-Tumornekrosefaktor [Anti-TNF]-Wirkstoffen) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung. <p>Patient:innen, die akut niedrigdosierte (≤ 10 mg oral Prednison oder Äquivalent), systemische Immunsuppressiva erhielten, konnten in der Studie randomisiert werden.</p> <p>Einsatz von Kortikosteroiden (≤ 10 mg oral Prednison oder Äquivalent) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, von Mineralokortikoiden (z. B. Fludrocortison) bei Patient:innen mit orthostatischer Hypotension und niedrig dosierter Kortikosteroide zur Substitution bei Nebennierenrindeninsuffizienz war gestattet.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war F. Hoffmann-La Roche Ltd. Der Sponsor war für das Gesamt-Studienmanagement (Monitoring), die Arzneimittelversorgung, Datenverwaltung, statistische Analysen, PK- und PD-Analysen, das Durchführen der Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildanalysen, den Prozess zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und das Medical Writing des klinischen Studienberichts (CSR, Clinical study report) verantwortlich.</p> <p>Patient:innen der randomisierten Studienphase wurden an 204 Studienzentren in 21 Ländern rekrutiert. Die Mehrheit der Zentren rekrutierte jeweils 1-10 Patient:innen, die 5 Studienzentren mit den meisten Studienteilnehmern rekrutierten jeweils 26-44 Patient:innen. Die Anzahl an randomisierten Patient:innen nach Region und Land, gefolgt von der Anzahl der Zentren (in Klammern), ist nachfolgend in absteigender Reihenfolge aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa und Mittlerer Osten: Russland 153 Patient:innen (14 Zentren), Ukraine 131 (10), Spanien 94 (21), Deutschland 75 (19), Frankreich 55 (11), Italien 46 (13), Ungarn 45 (4), Portugal 13 (4), Polen 11 (2), Israel 10 (5), Großbritannien 8 (3), Niederlande 6 (3), Rumänien 4 (1) • Asiatisch-pazifischer Raum: Japan 117 (23), China 75 (11), Taiwan 34 (8), Südkorea 5 (1), Australien 2 (1), Hongkong 2 (1) • Nord-Amerika: Vereinigte Staaten von Amerika 112 (47), Kanada 7 (2).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Cisplatinbasierte Chemotherapie:</u></p> <p>Während der Rekrutierungsphase erhielten geeignete, operativ resezierte Patient:innen eine von vier cisplatinbasierte Chemotherapie-Optionen (siehe nachfolgende Tabelle). Patient:innen erhielten bis zu vier Zyklen cisplatinbasierter Chemotherapie (es sei denn, eine unzumutbare Toxizität, ein Krankheitsrückfall oder eine Entscheidung des Patient:innen zum Abbruch trat auf), wobei jeder Zyklus jeweils 3 Wochen (21 Tage) lang war. Die Prüfarzt:innen wählte vor dem Einschluss für den Patient:innen das Chemotherapieregime (Cisplatin plus entweder Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed) aus.</p> <p>Cisplatinbasierte Chemotherapieregime</p> <table border="1" data-bbox="576 734 1372 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 734 699 792">Regime</th> <th data-bbox="699 734 1372 792">Cisplatin 75 mg/m² i. v., Tag 1, plus...</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 792 699 853">1</td> <td data-bbox="699 792 1372 853">... Vinorelbin 30 mg/m² i. v., Tage 1 und 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 853 699 913">2</td> <td data-bbox="699 853 1372 913">... Docetaxel 75 mg/m² i. v., Tag 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 913 699 974">3</td> <td data-bbox="699 913 1372 974">... Gemcitabin 1.250 mg/m² i. v., Tage 1 und 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 974 699 1070">4</td> <td data-bbox="699 974 1372 1070">... Pemetrexed 500 mg/m² i. v., Tag 1 (nur nicht-plattenepitheliales NSCLC)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Atezolizumab:</u></p> <p>Während der Randomisierungsphase erhielten die auf den Atezolizumab-Arm randomisierten Patient:innen 1.200 mg Atezolizumab per i. v.-Infusion an Tag 1 in allen 21-tägigen Zyklen. Atezolizumab wurde bei der ersten Infusion über 60 (± 15) Minuten verabreicht und, wenn toleriert, bei den nachfolgenden Infusionen über 30 (± 10) Minuten.</p> <p>Die Infusionen mit Atezolizumab waren nach den in der folgenden Tabelle aufgeführten Vorgaben zu verabreichen:</p> <table border="1" data-bbox="576 1424 1372 1968"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 1424 927 1473">Erste Infusion</th> <th data-bbox="927 1424 1372 1473">Nachfolgende Infusionen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 1473 927 1968"> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Atezolizumab (1.200 mg in einem intravenösen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. </td> <td data-bbox="927 1473 1372 1968"> <ul style="list-style-type: none"> • Falls Patient:innen während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigten, kann in den Zyklen ≥ 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen. • Die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. </td> </tr> </tbody> </table>	Regime	Cisplatin 75 mg/m ² i. v., Tag 1, plus...	1	... Vinorelbin 30 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8	2	... Docetaxel 75 mg/m ² i. v., Tag 1	3	... Gemcitabin 1.250 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8	4	... Pemetrexed 500 mg/m ² i. v., Tag 1 (nur nicht-plattenepitheliales NSCLC)	Erste Infusion	Nachfolgende Infusionen	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Atezolizumab (1.200 mg in einem intravenösen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falls Patient:innen während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigten, kann in den Zyklen ≥ 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen. • Die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.
Regime	Cisplatin 75 mg/m ² i. v., Tag 1, plus...															
1	... Vinorelbin 30 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8															
2	... Docetaxel 75 mg/m ² i. v., Tag 1															
3	... Gemcitabin 1.250 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8															
4	... Pemetrexed 500 mg/m ² i. v., Tag 1 (nur nicht-plattenepitheliales NSCLC)															
Erste Infusion	Nachfolgende Infusionen															
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Atezolizumab (1.200 mg in einem intravenösen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falls Patient:innen während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigten, kann in den Zyklen ≥ 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen. • Die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. 															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) während der Infusion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten erfassen (Zeitfenster von ± 5 Minuten sind für alle Zeitpunkte zulässig). • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfassen. • Die Patient:innen werden über die Möglichkeit von verspätet auf die Infusion folgenden Symptomen informiert und angewiesen, den für sie zuständigen Studienarzt zu kontaktieren, falls sie solche Symptome beobachten. <ul style="list-style-type: none"> • Haben Patient:innen die erste Infusion ohne infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse gut vertragen, kann die zweite Infusion über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. • Zeigt sich keine Reaktion, können alle weiteren Infusionen über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. Die Vitalzeichen des Patient:innen sollten weiterhin innerhalb von 60 Minuten vor jeder Infusion erfasst werden und, falls klinisch angezeigt, auch während und nach der Infusion aufgezeichnet werden. • Zeigten Patient:innen während der vorhergehenden Infusion eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, ist die nachfolgende Infusion über 60 (± 15) Minuten zu verabreichen. • Falls klinisch angezeigt oder falls Patient:innen während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt haben, sollten die Vitalzeichen des Patient:innen (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) während der Infusion erfasst werden. <ul style="list-style-type: none"> • Falls klinisch angezeigt oder falls Patient:innen während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt haben, sollten die Vitalzeichen 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfasst werden. <p>Dosismodifikation oder Unterbrechung der Behandlung</p> <p><u>Atezolizumab</u></p> <p>Eine Dosisreduktion von Atezolizumab war in dieser Studie nicht erlaubt. Patient:innen durften die Studienmedikation mit Atezolizumab zeitweise aussetzen, wenn sie eine Toxizität erlitten, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand.</p> <p>Falls Kortikosteroide zur Behandlung der Toxizität angewendet wurden, mussten diese über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat ausgeschlichen werden bis die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert werden konnte. Wurde Atezolizumab für einen längeren Zeitraum als 105 Tage ausgesetzt, mussten die Patient:innen die Behandlung mit Atezolizumab abbrechen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Falls Patient:innen Kortikosteroide ausschleichen mussten, durfte Atezolizumab für eine längere Zeit als 105 Tage ausgesetzt werden. Die Behandlung mit Atezolizumab konnte nach mehr als 105 Tagen Unterbrechung wieder fortgesetzt werden, wenn der medizinische Monitor einen klinischen Benefit für den Patient:innen in der Behandlung sieht. Atezolizumab konnte auch aus anderen Gründen als Toxizität (z. B. operative Eingriffe) durch Genehmigung des medizinischen Monitors unterbrochen werden. Die zulässige Länge der Unterbrechung hing von der Absprache zwischen Prüffarzt:innen und medizinischem Monitor ab.</p> <p>Abbruch der Studienmedikation</p> <p><u>Atezolizumab</u></p> <p>Patient:innen in Arm A (Atezolizumab) mussten die Studienmedikation abbrechen, wenn bei einem Patient:innen eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeglicher medizinische Zustand, der die Patientensicherheit bei Fortsetzung der Studienbehandlung gefährdet. • Anwendung einer anderen, nicht protokollgemäßen Krebstherapie. • Schwangerschaft • Symptomatische Verschlechterung, die nach Beurteilung durch Prüffarzt:innen anhand einer Gesamtbewertung radiologischer Daten, Biopsieergebnissen (wenn verfügbar) und dem klinischen Status auf einer Krankheitsprogression beruhen. • Auftreten eines neuen primären NSCLC (beurteilt durch Prüffarzt:innen) • Intolerable Toxizität von Atezolizumab, einschließlich der Entwicklung eines immunvermittelten UE, die Prüffarzt:innen unter Berücksichtigung des potentiellen Therapieansprechens und der Schwere des Ereignisses als inakzeptabel beurteilt. <p>Der Hauptgrund für den Abbruch der Studienmedikation war in dem entsprechenden elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic Case Report Form) zu dokumentieren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüffärzt:innen) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit</p> <p><i>Definition:</i> DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, bestimmt nach kombinierter Beurteilung durch Prüffärzt:innen mittels radiografischer Daten, Biopsie-Befund (falls verfügbar) und klinischem Status ○ Auftreten eines neuen primären NSCLC, durch Prüffärzt:innen beurteilt, ○ Tod durch jegliche Ursache. <p><i>Zensierung:</i> Daten der Patient:innen, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung, kein Auftreten eines neuen primären NSCLC oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Waren keine post-Baseline-Daten verfügbar, so wurde das DFS zum Datum der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Wurde ein Wiederauftreten der Erkrankung oder ein neues primäres NSCLC vor der Randomisierung dokumentiert, so wurde das DFS zum Datum der Randomisierung plus einem Tag zensiert.</p> <p>Diese Erhebung des Wirksamkeitseindpunktes wurde in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC ≥ 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa, für alle randomisierten Patient:innen im Stadium II-IIIa und in der ITT-Population beurteilt.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS in der ITT-Population • DFS-Raten nach 3 und 5 Jahren in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC ≥ 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa, aller randomisierten Patient:innen im Stadium II-IIIa und der ITT Population. • DFS in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 (TC ≥ 50 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa. <p><u>Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)</u></p> <p><i>Definition:</i> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem ihr Überleben zuletzt dokumentiert war. Lagen nach Baseline keine weiteren Informationen zum Überlebensstatus vor, wurden die Patient:innen zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-Free Survival)</u></p> <p>Definition und Zensierung: siehe primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitszielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz, Art und Schwere der UE, SUE und AESI, eingestuft gemäß NCI CTCAE Version 4.0. • Änderung vom Ausgangswert (Baseline) der Vitaldaten, körperlichen Befunde und bestimmten klinischen Laborergebnissen. • Inzidenz des ADA-Ansprechens auf Atezolizumab und mögliche Korrelation mit PK-, Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern. <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch Prüfmärzt:innen über den elektronischen Prüfbogen (eCRF = Electronic case report form) dokumentiert. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) der Prüfmärzt:innen wurden gemäß MedDRA, Version 23.1 kodiert. Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).</p> <p>In die Time-to-Event-Analyse floss das erste UE zu dem aktuell betrachteten Schweregrad ein; Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden.</p> <p>Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten (z.B. in Frequenz, Schweregrad oder Charakter), wurden als UE dokumentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patient:innen mit (jeglichem) UE</u> • <u>Patient:innen mit UE ≥ Grad 3</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit UE Grad 3 ○ Patient:innen mit UE Grad 4 ○ Patient:innen mit UE Grad 5 • <u>Patient:innen mit schwerwiegenden UE (SUE)</u> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eine 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 <p>Eine ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung oder einer gemäß Protokoll geplanten Hospitalisierung sollte nicht als SUE berichtet werden. Ebenso sollten Todesfälle, die durch Prüfmärzt:innen als ausschließlich mit der Progression der Erkrankung in Verbindung stehend beurteilt wurden, nicht als SUE gemeldet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE</u> <p>Mit dem Endpunkt wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation der jeweiligen Behandlungsgruppe erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob von Prüfärzt:innen ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Spezifische Verträglichkeit: Patient:innen mit UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse event of special interest)</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. UE aus der Datenbank wurden durch SMQ, Sponsor-definierte AEGT sowie HLT den einzelnen AESI zugeordnet. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLT und AEGT für Atezolizumab ist dem Anhang des CSR zu entnehmen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>UE wurden routinemäßig zu jedem Zyklus im eCRF erfasst.</p> <p>UE, SUE und Todesfälle (Todesursache) während der Rekrutierungsphase wurden für die „Enrolled safety-evaluable population“ separat erfasst und sind dem Anhang des CSR zu entnehmen.</p> <p>Für die Auswertung der Randomisierungsphase wurden alle UE berücksichtigt, die nicht mit dem Wiederauftreten der Erkrankung in Zusammenhang standen und ab Beginn der Behandlung (Atezolizumab-Arm) bzw. der ersten Untersuchung (Kontrollarm) bis einschließlich 30 Tage (bzw. 90 Tage für SUE und AESI) nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm) oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten, je nachdem was zuerst eintrat. Todesfälle sowie SUE und AESI mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation wurden nach Ablauf von 90 Tagen durch den Sponsor weiterhin dokumentiert.</p> <p>Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung zum Ausgangswert, bis sie die Prüfärzt:innen als stabil bewerteten, die Patient:innen nicht mehr nachbeobachtet werden konnten oder das Einverständnis zurückriefen, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<p>Zensierung</p> <p>Patient:innen ohne ein jeweiliges UE wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der/die Patient:in nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war, bei Beginn einer neuen Krebstherapie, zum Datum des Widerrufs der Einverständniserklärung bzw. zum Zeitpunkt des Todes. In den Analysen zu SUE und AESI wurden Patient:innen ohne UE 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm) zensiert, in allen anderen UE-Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm), falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag.</p> <p>Pharmakokinetische Ergebnismessungen</p> <ul style="list-style-type: none"> maximale Atezolizumab-Serum-Konzentration (C_{max}) beobachtet nach Infusion an Tag 1 von Zyklus 1. minimale Atezolizumab-Serum-Konzentration (C_{min}) unter stabilen Bedingungen innerhalb eines Dosierungsintervalls vor der Infusion an Tag 1 der Zyklen 2, 3, 4, 8 und 16 sowie bei Studienende. <p>Explorative Ergebnismessungen</p> <ul style="list-style-type: none"> DFS für Patient:innen-Subpopulationen mit PD-L1 exprimierendem (TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3, SP142) NSCLC in der Population im Stadium II-IIIa und in der ITT-Population. DFS in der PD-L1-Subpopulation, definiert als 22C3-TPS \geq 1 % und TPS \geq 50 % in der Stadium II-IIIa- sowie der ITT-Population. DFS in der PD-L1-Subpopulation, definiert als SP263-TC \geq 1 % und TC \geq 50 % in der ITT-Population. Status von PD-L1-, immun- und NSCLC-bezogenen sowie anderen explorativen Biomarkern in Tumorgewebe und Blut, die vor, während oder nach Behandlung mit Atezolizumab oder bei ersten Anzeichen eines radiografischen Krankheitsrezidivs oder der Bestätigung eines neuen primären NSCLC erhoben wurden. explorative Biomarker in Biopsieproben und Blut, die bei den ersten Anzeichen eines radiografischen Krankheitsrezidivs oder der Bestätigung eines neuen primären NSCLC erhoben wurden. 								
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die erste Version des Protokolls wurde am 1. April 2015 veröffentlicht. Danach wurde das Protokoll global siebenmal abgeändert; die wichtigsten Änderungen sind unten zusammengefasst.</p> <p>Die wichtigsten Protokolländerungen der Studie IMpower010 (Versionen 1 bis 8)</p> <table border="1" data-bbox="571 1803 1372 1998"> <thead> <tr> <th data-bbox="730 1809 890 1870">Protokollversionen 1-4</th> <th data-bbox="890 1809 1050 1870">Protokollversionen 5-6</th> <th data-bbox="1050 1809 1209 1870">Protokollversion 7</th> <th data-bbox="1209 1809 1369 1870">Protokollversion 8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="730 1870 890 1998">(1. April 2015, 8. Juni 2015, 5. September 2015, 5. Oktober 2015)</td> <td data-bbox="890 1870 1050 1998">(29. Juni 2016, 2. März 2018)</td> <td data-bbox="1050 1870 1209 1998">(30. Oktober 2018)</td> <td data-bbox="1209 1870 1369 1998">(11. Februar 2020)</td> </tr> </tbody> </table>	Protokollversionen 1-4	Protokollversionen 5-6	Protokollversion 7	Protokollversion 8	(1. April 2015, 8. Juni 2015, 5. September 2015, 5. Oktober 2015)	(29. Juni 2016, 2. März 2018)	(30. Oktober 2018)	(11. Februar 2020)
Protokollversionen 1-4	Protokollversionen 5-6	Protokollversion 7	Protokollversion 8							
(1. April 2015, 8. Juni 2015, 5. September 2015, 5. Oktober 2015)	(29. Juni 2016, 2. März 2018)	(30. Oktober 2018)	(11. Februar 2020)							

		Anzahl geplanter randomisierter Patient:innen	760	1.014	990	1.005
		Einschlusspopulation	TC3 oder IC3 gemäß SP142	All-Comer	Keine Änderung zur vorherigen Version.	Keine Änderung zur vorherigen Version.
		Primärer Endpunkt	Durch Prüffärzt:innen beurteiltes DFS	Keine Änderung zur vorherigen Version.	Keine Änderung zur vorherigen Version.	Keine Änderung zur vorherigen Version.
		Erste zu testende Hypothese	DFS für alle randomisierten Stadium II-III A-Patient:innen	DFS für die PD-L1-Subpopulation definiert als TC2/3 oder IC2/3 gemäß SP142 in Stadium II-III A-Patient:innen	Keine Änderung zur vorherigen Version.	DFS für die PD-L1-Subpopulation definiert als TC $\geq 1\%$ gemäß SP263 in Stadium II-III A-Patient:innen
		DFS-Interimsanalyse	Keine DFS-Interimsanalyse.	Keine Änderung zur vorherigen Version.	Eine DFS-Interimsanalyse	Keine Änderung zur vorherigen Version.
		Alpha-Spending-Funktion	Lan-DeMets O'Brien-Fleming Näherungs-Spending-Funktion für OS	Keine Änderung zur vorherigen Version.	Lan-DeMets O'Brien-Fleming Näherungs-Spending-Funktion für DFS und OS	Hwang-Shih-DeCani Alpha-Spending-Funktion mit einem gamma-Parameter von -0.9 für DFS und einer Alpha-Spending-Funktion mit kumulativem, einseitigem Alpha von 0,001, 0,012, 0,022, 0,024 und 0,025 für 4 Interimsanalysen und 1 finale Analyse für OS
		Trigger für die erste Analyse	Anzahl an DFS-Ereignissen in Stadium II-III A-Patient:innen, DFS-Ereignisse in der ITT-Population und dem letzten randomisierten Patient:innen	Anzahl an DFS-Ereignissen in PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 gemäß SP142) in Stadium II-III A-Patient:innen, DFS-Ereignisse bei allen randomisierten Stadium II-III A-Patient:innen, DFS-Ereignisse bei PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 gemäß SP142) in der ITT-Population, DFS-Ereignisse in der	Anzahl an DFS-Ereignissen in PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 gemäß SP142) in Stadium II-III A-Patient:innen, DFS-Ereignisse bei allen randomisierten Stadium II-III A-Patient:innen, DFS-Ereignisse in der ITT-Population	Anzahl an DFS-Ereignissen in PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC $\geq 1\%$ gemäß SP263) in Stadium II-III A-Patient:innen

				ITT-Population und dem letzten randomisierten Patient:innen	
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	OS bei allen randomisierten Stadium II-IIIa-Patient:innen und OS in der ITT-Population	OS in PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 gemäß SP142) in Stadium II-IIIa-Patient:innen sowie der ITT-Population; OS bei allen randomisierten Stadium II-IIIa-Patient:innen, OS in der ITT-Population; 3-Jahres-DFS und 5-Jahres-DFS in PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 gemäß SP142) in Stadium II-IIIa-Patient:innen sowie der ITT-Population; 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS bei allen randomisierten Stadium II-IIIa-Patient:innen; und 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS in der ITT-Population	OS in der ITT-Population; DFS in PD-L1-Subpopulationen definiert gemäß SP263 in Stadium II-IIIa-Patient:innen sowie der ITT-Population; 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS in PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 gemäß SP142) in Stadium II-IIIa-Patient:innen sowie der ITT-Population; 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS in randomisierten Stadium II-IIIa-Patient:innen sowie in der ITT-Population	OS in der ITT-Population; DFS in der PD-L1-Subpopulation definiert als TC \geq 50 % gemäß SP263 in Stadium II-IIIa-Patienten; 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS in PD-L1-Subpopulationen (definiert als TC \geq 1 % und TC \geq 50 % gemäß SP263) in Stadium II-IIIa-Patient:innen sowie der ITT-Population; 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS in Stadium II-IIIa-Patient:innen sowie in der ITT-Population	
Stratifizierungsfaktoren	Geschlecht (männlich vs. weiblich) Histologie (nicht-platteneithelial vs. platteneithelial) Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIa) PD-L1-Tumor-expressionsstatus (TC3 und jegliche IC vs. TC0/1/2 und IC3)	Geschlecht (männlich vs. weiblich) Histologie (nicht-platteneithelial vs. platteneithelial) Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIa) PD-L1-Tumor-expressionsstatus (TC2/3 und jegliche IC vs. TC0/1 und IC2/3 vs. TC0/1 und IC0/1)	Keine Änderung zur vorherigen Version.	Keine Änderung zur vorherigen Version.	
<p>Alle im Protokoll beschriebenen Änderungen in den geplanten Analysen zur Studie wurden im SAP umgesetzt. Diese Studie hat nur eine SAP-Version. Es gab keine Änderungen, nachdem der SAP finalisiert war. Die</p>					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		im SAP beschriebenen Analysen ersetzen die im Studienprotokoll festgelegten, falls zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bestimmung der Fallzahl</p> <p>Geplant war die Aufnahme von ungefähr 1.280 Patient:innen während der Rekrutierungsphase. Bei einer ungefähren Dropout-Rate von 21 %, während der adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie würden etwa 1.005 Patient:innen in die Randomisierungsphase eintreten, einschließlich etwa 882 Patient:innen in der Stadium II-IIIa-Population. Von den Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa waren etwa 474 Patient:innen in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC.</p> <p>Die Gesamt-Typ I-Fehlerrate wurde für den einseitigen Test bei 0,025 kontrolliert.</p> <p>Die Hierarchie zur Kontrolle des α-Fehlers wird in folgender Abbildung dargestellt:</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A["1) DFS in der PD-L1-Subpopulation, definiert als ≥ 1 % TC-Expression gemäß SP263 im Stadium II-IIIa α = 0,025"] -- "falls 1) positiv ist" --> B["2) DFS in allen randomisierten Patienten mit Stadium II-IIIa-NSCLC α = 0,025"] B -- "falls 2) positiv ist" --> C["3) DFS in der ITT-Population α = 0,025"] C -- "falls 3) positiv ist" --> D["4) OS in der ITT-Population α = 0,025"] </pre> </div> <p>Überblick über die Alpha-Kontrolle (einseitig)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Schätzung der Anzahl der erforderlichen Ereignisse, um eine Wirksamkeit hinsichtlich des DFS zu belegen, beruhte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1:1. • Einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 in der PD-L1-Subpopulation (TC \geq 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population, der Stadium II-IIIa-Population und der ITT-Population. • Für Stadium II-IIIa: <ul style="list-style-type: none"> ○ 89,8 % Power zur Detektion eines HR von 0,65 entsprechend einer Verbesserung des medianen DFS von 34 Monaten auf 52 Monate in der PD-L1-Subpopulation (TC \geq 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population. ○ 90,7 % Power zur Detektion eines HR von 0,73 entsprechend einer Verbesserung des medianen DFS von 34 Monaten auf 46,6 Monate in der Stadium II-IIIa-Population. • Für ITT-Population (d. h. Stadium IB-IIIa): <ul style="list-style-type: none"> ○ 76,4 % Power zur Detektion eines HR von 0,78 entsprechend einer Verbesserung des medianen DFS von 38 Monaten auf 48,7 Monate in der ITT-Population. • Eine DFS-Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 80 % der gesamten für die finale DFS-Analyse benötigten DFS-Ereignisse in der PD-L1-Subpopulation (TC \geq 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population eingetreten sind; die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen DFS-Analysen wurden basierend auf der Hwang-Shih-DeCani-Alpha-Spending-Funktion mit einem Gamma-Parameter von -0,9 bestimmt (Hwang et al. 1990). • Dropout-Rate von 5 % innerhalb von 24 Monaten. <p>Schätzung der Anzahl der erforderlichen Ereignisse, um eine Wirksamkeit hinsichtlich des OS zu belegen, beruhte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1:1, • einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 in der ITT-Population (d. h. Stadium IB-IIIa); • 77 % Power zur Detektion eines HR von 0,78 entsprechend einer Verbesserung des medianen OS von 66 Monaten auf 84,6 Monate in der ITT-Population. • Vier OS-Interimsanalysen sollten durchgeführt werden; eine zum Zeitpunkt der DFS-Interimsanalyse, die zweite zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse und die anderen beiden, wenn ungefähr 73 % bzw. 88 % der gesamten OS-Ereignisse, die für die finale OS-Analyse benötigt wurden, eingetreten sind; die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen OS-Analyse wurden basierend auf der Alpha-Spending-Funktion mit einem kumulativen einseitigen Alpha von 0,001, 0,012, 0,022, 0,024 und 0,025 in der Reihenfolge der Analysen bestimmt (DeMets und Lan 1994). • Dropout-Rate von 5 % innerhalb von 36 Monaten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<p>Unter diesen Annahmen sollte die finale DFS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 237 DFS-Ereignisse in der PD-L1-Subpopulation (TC ≥ 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population beobachtet wurden, falls die DFS-Interimsanalyse in der PD-L1-Subpopulation (TC ≥ 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population nicht statistisch signifikant war. Andernfalls sollte die finale DFS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 459 Ereignisse in der Stadium II-IIIa-Population beobachtet wurden, falls die DFS-Interimsanalyse in der Stadium II-IIIa-Population statistisch nicht signifikant war. Gleichmaßen sollte die finale DFS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 492 Ereignisse in der ITT-Population beobachtet wurden, falls die DFS-Interimsanalyse nur in der ITT-Population negativ war. Erwartet wurde dies nach ungefähr 68 Monaten nach der Randomisierung des/der ersten Patient:in.</p> <p>In Anbetracht der Stichprobengröße von 1.005 wird die finale OS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 564 OS-Ereignisse in der Stadium IB-IIIa-Population aufgetreten waren, was ungefähr 121 Monate nach der Randomisierung des/der ersten Patient:in erwartet wird.</p>																		
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Zeitpunkt der Interimsanalyse</p> <p><u>Geplante Interimsanalyse für das krankheitsfreie Überleben (DFS):</u></p> <p>Es gab eine geplante DFS-Interimsanalyse in der Studie. Diese wurde von einem unabhängigen Datenkoordinierungszentrum (iDCC, Independent data coordinating center) durchgeführt und vom iDMC überprüft. Interaktionen zwischen dem iDMC und dem Sponsor wurden, wie in der iDMC-Charta spezifiziert, durchgeführt.</p> <p>Die DFS-Interimsanalyse wurde durchgeführt, wenn ungefähr 80 % der Informationen in der PD-L1-Subpopulation (TC ≥ 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population beobachtet wurden (d. h. zum Datum, an dem ungefähr 190 DFS-Ereignisse in der PD-L1-Subpopulation innerhalb der Stadium II-IIIa-Population aufgetreten waren). Dies wurde ungefähr 56 Monate nach der Randomisierung der/des ersten Patient:in erwartet.</p> <p>Um den Typ I-Fehler des DFS bei einem einseitigen Alpha von 0,025 zu kontrollieren, wurden die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen DFS-Analyse mit Hilfe der Hwang-Shih-DeCani-Alpha-Spending-Funktion mit einem Gamma-Parameter von -0,9 berechnet, wie in nachfolgender Tabelle dargestellt. Die Grenzen wurden basierend auf den beobachteten Zahlen an DFS-Ereignissen angepasst, und der genaue Zeitpunkt dieser Analyse war abhängig vom Auftreten an DFS-Ereignissen.</p> <p>Analyse-Zeitpunkt und Abbruchgrenzen für das krankheitsfreie Überleben (DFS)</p> <table border="1" data-bbox="571 1688 1386 1991"> <thead> <tr> <th colspan="3"></th> <th colspan="3">Abbruchgrenze (einseitiger p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Typ der Analyse</th> <th>Geplanter Anteil der Information</th> <th>Anzahl an Ereignissen (SP263-TC ≥ 1 % in Stadium II-IIIa/ Stadium II-IIIa/ITT)</th> <th>Stadium II-IIIa-NSCLC PD-L1-Subpopulation mit TC ≥ 1 %, SP263</th> <th>Stadium II-IIIa-NSCLC</th> <th>ITT NSCLC</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Abbruchgrenze (einseitiger p-Wert)			Typ der Analyse	Geplanter Anteil der Information	Anzahl an Ereignissen (SP263-TC ≥ 1 % in Stadium II-IIIa/ Stadium II-IIIa/ITT)	Stadium II-IIIa-NSCLC PD-L1-Subpopulation mit TC ≥ 1 %, SP263	Stadium II-IIIa-NSCLC	ITT NSCLC						
			Abbruchgrenze (einseitiger p-Wert)																	
Typ der Analyse	Geplanter Anteil der Information	Anzahl an Ereignissen (SP263-TC ≥ 1 % in Stadium II-IIIa/ Stadium II-IIIa/ITT)	Stadium II-IIIa-NSCLC PD-L1-Subpopulation mit TC ≥ 1 %, SP263	Stadium II-IIIa-NSCLC	ITT NSCLC															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation					
		DFS-Interimsanalyse	80 %	190/367/394	HR ≤ 0,738 (p ≤ 0,0181)	HR ≤ 0,803 (p ≤ 0,0181)	HR ≤ 0,810 (p ≤ 0,0181)
		finale DFS-Analyse	100 %	237/459/492	HR ≤ 0,758 (p ≤ 0,0167)	HR ≤ 0,820 (p ≤ 0,0167)	HR ≤ 0,825 (p ≤ 0,0167)
		<p><u>Geplante Interimsanalyse für das Gesamtüberleben:</u></p> <p>Der genaue Zeitpunkt der OS-Analysen ist abhängig vom Auftreten der OS-Ereignisse.</p> <p>Vier Interimswirksamkeitsanalysen zum OS waren im Protokoll geplant. Die erste OS-Interimsanalyse wurde ursprünglich zur Zeit der DFS-Interimsanalyse nach ungefähr 56 Monaten nach der Randomisierung des/der ersten Patient:in erwartet (falls das DFS gemäß obiger Abbildung [Überblick über die Alpha-Kontrolle (einseitig)] positiv war). Es wurde hochgerechnet, dass ungefähr 254 OS-Ereignisse in der ITT-Population (d. h. ungefähr 45 % der Informationen) zum Zeitpunkt der DFS-Interimsanalyse beobachtet werden. Die OS-Events traten jedoch später als in der Planung angenommen auf, so dass die geplante Anzahl der OS-Ereignisse für die erste OS-Interimsanalyse (zweiter Datenschnitt am 18. April 2022) erst nach der ersten DFS-Interimsanalyse (Zulassungsdatenschnitt am 21. Januar 2021) erreicht wurde.</p> <p>Die zweite OS-Interimsanalyse soll durchgeführt werden, wenn ungefähr 333 OS-Ereignisse in der ITT-Population (d. h. ungefähr 59 % der Informationen) beobachtet werden.</p> <p>Die dritte OS-Interimsanalyse sollte an dem Datum durchgeführt werden, an dem ungefähr 73 % der Informationen in der ITT-Population beobachtet werden (d. h. am Datum, an dem ungefähr 412 OS-Ereignisse für die ITT-Population aufgetreten sind).</p> <p>Die vierte OS-Interimsanalyse sollte an dem Datum durchgeführt werden, an dem ungefähr 88 % der Informationen in der ITT-Population beobachtet werden (d. h. am Datum, an dem ungefähr 497 OS-Ereignisse für die ITT-Population eingetreten sind)..</p> <p>Die finale OS-Analyse sollte an dem Datum durchgeführt sollte, an dem ungefähr 564 OS-Ereignisse in der ITT-Population aufgetreten waren.</p> <p>Wurde eine signifikant kleinere Anzahl an OS-Ereignissen (< 224 Ereignisse) zum Zeitpunkt der ersten OS-Interimsanalyse beobachtet, so wurde ein nominaler, einseitiger Typ I-Fehler von 0,00005 bestimmt, um die erste OS-Interimsanalyse zu testen; alle folgenden OS-Analysen werden basierend auf den vorgegebenen Ereignisanzahlen in nachfolgender Tabelle durchgeführt. Die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen OS-Analysen sind in nachfolgender Tabelle angegeben. Die Grenzen wurden basierend auf den beobachteten Anzahlen an OS-Ereignissen angepasst.</p> <p>Abbruchgrenzen des Gesamtüberlebens in der ITT-Population (Stadium IB-III A)</p>					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Typ der Analyse	Analyse-Zeitpunkt (Monate seit FPI)	Geplanter Informationsanteil (Anzahl an Ereignissen)	Abbruchgrenze des HR (p-Wert) einseitiges $\alpha=0,025$
		Erste OS- Interimsanalyse	56	45 % (254)	HR \leq 0,678 (p \leq 0,0010)
		Zweite OS- Interimsanalyse	68	59 % (333)	HR \leq 0,780 (p \leq 0,0119)
		Dritte OS- Interimsanalyse	83	73 % (412)	HR \leq 0,813 (p \leq 0,0181)
		Vierte OS- Interimsanalyse	102	88 % (497)	HR \leq 0,809 (p \leq 0,0093)
		Finale OS- Analyse	121	100 % (564)	HR \leq 0,811 (p \leq 0,0063)
		FPI: Einschluss des ersten Patient:innen (First patient in)			
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge				
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nachdem die unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt wurde und die Eignung des Patient:innen zum Einschluss und die Randomisierung (was den Abschluss von bis zu vier Zyklen der cisplatinbasierten Chemotherapie einschloss) bestätigt wurde, wurden am Studienzentrum die demografischen und Baseline-Charakteristika in das Interactive Web/Voice Response System (IxRS,) eingegeben. Für diejenigen Patient:innen, die für die Studienrandomisierung geeignet waren, erhielt das Studienzentrum vom IxRS die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuteilung des/der Patient:in.			
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung auf die Behandlungs- und Kontrollarme fand im Verhältnis 1:1 unter Nutzung der permutierten Block-Randomisierung statt. Die Randomisierung wurde anhand der folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich), • Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial), • Krankheitsstadium (Stadium IB vs. Stadium II vs. Stadium IIIA) • Status der PD-L1-Tumorexpressionen (TC2/3 und jegliche IC vs. TC0/1 und IC2/3 vs. TC0/1 und IC0/1 mittels SP142-IHC-Assay). 			
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Dies ist eine offen durchgeführte Studie. Der Sponsor blieb jedoch gegenüber den Informationen der Behandlungszuteilung (einschließlich der Behandlungszuteilung bei Randomisierung, dem Patientenlevel PD-L1-Status mit Verbindung zur Patienten-ID) verblindet, bis die Grenze der statistischen Signifikanz der geplanten DFS-Interimsanalyse, die durch das iDMC überprüft wurde, überschritten worden war.			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patient:innen den Gruppen zu?	Das ist eine offen durchgeführte Studie. Nachdem die unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt wurde und die Eignung des Patient:innen zum Einschluss und die Randomisierung (was den Abschluss von bis zu vier Zyklen der cisplatinbasierten Chemotherapie einschloss) bestätigt wurde, wurden am Studienzentrum die demografischen und Baseline-Charakteristika in das IxRS eingegeben. Für diejenigen Patient:innen, die für die Studienrandomisierung geeignet waren, erhielt das Studienzentrum vom IxRS die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuteilung der Patient:innen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patient:innen 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, offen durchgeführte Studie b) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie c) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Um die geringe Größe der Strata mit der Betrachtung der prognostischen Signifikanz zu vereinbaren, wurden für die stratifizierte Analysen des DFS in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa und in der II-IIIa-Population die folgenden Stratifizierungsfaktoren genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (II vs. IIIa), • Geschlecht (weiblich vs. männlich), • Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial). <p>Für die stratifizierte Analysen des DFS in der ITT-Population wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (IB und II kombiniert vs. IIIa), • Geschlecht (weiblich vs. männlich), • Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial), • PD-L1-Expressionsstatus gemäß SP142-IHC-Assay ([TC2/3 und jegliche IC, TC0/1 und IC2/3 kombiniert] vs. TC0/1 und IC0/1). <p>Für die stratifizierte Analysen des DFS in anderen PD-L1-Subpopulationen (z. B. SP263-TC \geq 50 % in Stadium II-IIIa-NSCLC) wurde dasselbe Set an Stratifizierungsfaktoren wie für die DFS-Analyse der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa genutzt.</p> <p>Das Set an Stratifizierungsfaktoren, das in der stratifizierte Analyse des DFS für eine spezifische Analysepopulation (z. B. die ITT-Population) genutzt worden war, wurde für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte genutzt, bei denen stratifizierte Analysen für dieselbe Analysepopulation geplant waren.</p> <p>Statistische Methoden</p> <p>Primäre Analyse des Wirksamkeitsendpunkts</p> <p><u>DFS-Analyse</u></p> <p>Das mediane DFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt, und die Kaplan-Meier-Kurve wurde zur visuellen Darstellung des Unterschieds zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm erstellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde für die Erstellung der zweiseitigen 95 %-KI des medianen DFS in jedem Behandlungsarm angewendet.</p> <p>Das HR einschließlich eines zweiseitigen 95 %-KI wurde anhand eines stratifizierte Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die für diese Analyse genutzten Stratifizierungsfaktoren sind im oberen Abschnitt beschrieben. Die HR der unstratifizierte Analyse wurden ebenso dargestellt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunktanalysen</p> <p><u>OS-Analyse:</u></p> <p>Das OS wurde mit derselben Methodik analysiert wie zur DFS-Analyse beschrieben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>3-Jahres- und 5-Jahres-Landmark Analysen zum krankheitsfreien Überleben (DFS):</u></p> <p>Die DFS-Rate nach 3 Jahren und nach 5 Jahren wurde für die Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, der Stadium II-III A-Population und der ITT-Population (abhängig von den Ergebnissen der primären Endpunktanalyse) analysiert. Diese DFS-Raten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm mit zweiseitigen gemäß der Greenwood's Formel berechneten 95 %-KI geschätzt.</p> <p><u>DFS-Analyse in zusätzlichen PD-L1-Subpopulationen definiert gemäß Anti-PD-L1 (SP263)-IHC-Assay:</u></p> <p>Das DFS in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC \geq 50 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A wurde unter Verwendung derselben Methode wie in der primären Analyse des Wirksamkeitsendpunkts analysiert.</p> <p>Analysepopulationen</p> <p><u>Populationen zur Bewertung der Wirksamkeit:</u></p> <p><i>Intent-to-treat-Population</i></p> <p>Die ITT-Population wurde definiert als alle randomisierten Patient:innen mit reseziertem NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm)-III A unabhängig davon, ob Patient:innen die zugeteilte Behandlung erhalten hatte oder nicht. Die Patient:innen wurden gemäß ihrer zum Zeitpunkt der Randomisierung vom IxRS zugeteilten Behandlungen gruppiert.</p> <p><i>Randomisierte Stadium II-III A-Population</i></p> <p>Die Stadium II-III A-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen mit einem Krankheitsausmaß entweder im Stadium II oder im Stadium III und ist eine Untergruppe der ITT-Population.</p> <p><i>Randomisierte Stadium II-III A PD-L1-Subpopulation</i></p> <p>Die PD-L1-SP263-Biomarker-evaluierbare Population in Stadium II-III A ist definiert als alle randomisierten Patient:innen der Stadium II-III A-Population, für die eine valide PD-L1-SP263-Messung vor Behandlungsbeginn vorlag.</p> <p><i>Intent-to-treat-PD-L1-Subpopulation</i></p> <p>Entsprechend ist die PD-L1-Biomarker-evaluierbare Population in der ITT-Population definiert als alle randomisierten Patient:innen der ITT-Population, für die eine valide PD-L1-SP263-Messung vor Behandlungsbeginn vorlag.</p> <p><u>Sicherheitspopulation:</u></p> <p>Die auswertbare Sicherheitspopulation ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die wenigstens eine Dosis Atezolizumab erhielten, sowie alle randomisierten Patient:innen, die in den Kontrollarm randomisiert wurden und keine Dosis Atezolizumab erhielten, aber wenigstens eine Sicherheitsbeurteilung post-Baseline aufwiesen (z. B. UE, Labortests, Vitaldaten), unabhängig von ihrer zugeteilten Behandlung bei Randomisierung (Atezolizumab/BSC).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Pharmakokinetik-Population:</u></p> <p>Die PK-auswertbare Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die jegliche Dosen Atezolizumab erhielten und für die auswertbare PK-Proben vorlagen.</p> <p><u>ADA-Population:</u></p> <p>Die ADA-auswertbare Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die wenigstens eine Dosis Atezolizumab erhielten und für die wenigstens ein post-Baseline-ADA-Ergebnis vorlag.</p> <p><u>Einschluss-Population:</u></p> <p>Die Einschluss-Population ist definiert als alle geeigneten Patient:innen, die in die Rekrutierungsphase eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob sie anschließend randomisiert worden waren oder nicht.</p> <p><u>Eingeschlossene Sicherheitspopulation:</u></p> <p>Die eingeschlossene auswertbare Sicherheitspopulation ist definiert als alle geeigneten Patient:innen, die in die Rekrutierungsphase eingeschlossen wurden und wenigstens eine Dosis Chemotherapie erhielten (Cisplatin, Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed), unabhängig davon, ob sie anschließend randomisiert worden waren oder nicht.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Analysen</p> <p>Soweit nicht anderweitig angegeben wurden die explorativen Analysen, die Sensitivitätsanalysen und die Subgruppen-Analysen in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, der Stadium II-III A-Patient:innen und/oder der ITT-Population durchgeführt (abhängig von den Ergebnissen der primären Endpunktanalysen).</p> <p><u>Landmark-Analysen zu DFS- und OS:</u></p> <p>Zusätzlich zu den 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten als sekundäre Endpunkte wurden die DFS- und OS-Rate zu verschiedenen anderen Zeitpunkten (jedes Jahr ab Randomisierung) unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm zusammen mit unter Anwendung der Greenwood's Formel berechneten zweiseitigen 95 %-KI für explorative Zwecke bestimmt.</p> <p><u>DFS-Analysen in anderen PD-L1-Subpopulationen:</u></p> <p>Das DFS wurde in anderen PD-L1-Subpopulationen unter Anwendung derselben Methoden wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt DFS analysiert. Diese PD-L1-Subpopulationen schlossen TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3 ein, definiert gemäß SP142 in den Stadium II-III A- sowie der ITT-Populationen; die PD-L1-Subpopulationen definiert als 22C3-TPS \geq 1 % und TPS \geq 50 % in den Stadium II-III A- sowie der ITT-Populationen; und die PD-L1-Subpopulationen definiert als SP263-TC \geq 1 % und TC \geq 50 % in der ITT-Population.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>OS-Analysen in anderen Subpopulationen:</u></p> <p>OS in anderen Subpopulationen wurde unter Anwendung derselben Methode analysiert, wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt DFS beschrieben. Diese Subpopulationen schlossen die PD-L1-Subpopulation (definiert als SP263-TC $\geq 1\%$ in Stadium II-IIIa-NSCLC), die Stadium II-IIIa-Population und die PD-L1-Subpopulationen definiert als SP263-TC $\geq 1\%$ und TC $\geq 50\%$ in der ITT-Population ein.</p> <p><u>Explorative Biomarker-Analysen:</u></p> <p>Explorative Biomarker-Analysen wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen diesen Markern und dem Erkrankungsstatus und/oder dem Ansprechen auf die Studienmedikation zu verstehen, einschließlich der Wirksamkeit und/oder UE. Die Biomarker schlossen zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA, circulating tumor DNA), PD-L1 und cluster of differentiation (CD) 8 definiert gemäß IHC, qRT-PCR oder anderen Methoden mit ein, waren aber nicht auf sie beschränkt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p><u>Verluste bei der Nachbeobachtung des DFS:</u></p> <p>Die Auswirkung einer fehlenden Verlaufskontrolle auf das DFS wurde abhängig von der Anzahl an Patient:innen beurteilt, für die keine Verlaufskontrolle vorlag. War für $> 5\%$ der Patient:innen keine Verlaufskontrolle für das DFS in einem der beiden Behandlungsarme möglich, so wurde eine Sensitivitätsanalyse („worse-case“-Analyse) durchgeführt, bei der für die Patient:innen ohne Verlaufskontrolle ein Wiederauftreten der Erkrankung zur letzten Tumorbeurteilung erwogen wurde.</p> <p><u>Fehlende Visiten für das DFS:</u></p> <p>Um die Auswirkung fehlender Visiten zu bewerten, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einer anderen Zensierungsregel für den primären Endpunkt DFS durchgeführt. Die Daten der Patient:innen mit einem DFS-Ereignis, bei denen zwei oder mehr angesetzte Beurteilungen direkt vor dem DFS-Ereignis fehlten, wurden zum letzten Datum mit einer adäquaten radiologischen Beurteilung vor den versäumten Visiten zensiert.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Konsistenz der Ergebnisse von DFS und OS wurde in Subgruppen definiert über Demographie, Baseline-Charakteristika der Erkrankung und Stratifizierungsfaktoren untersucht. Zusammenfassungen des DFS, einschließlich des über ein proportionales Hazardmodell nach Cox bewerteten unstratifizierten HR und der Kaplan-Meier-Bewertungen des medianen DFS und medianen OS, wurden separat für jedes Level der Subgruppe erstellt und in einem Forest-Plot dargestellt (Lewis und Clarke 2001).</p> <p>Kaplan-Meier-Plots zu DFS und OS wurden ebenfalls für selektierte Subgruppen erstellt.</p> <p>Die zu beachtenden Subgruppen schlossen folgende ein, waren aber nicht auf sie beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographie (z. B. Alter bei Randomisierung, Geschlecht, Ethnizität, ethnische Zugehörigkeit),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Krankheitscharakteristika (z. B. Tumorhistologie, Ausmaß der Erkrankung [Stadium], ECOG-Performance-Status, positive regionale Lymphknoten, Rauchanamnese, Chemotherapieregime vor Randomisierung, Mutationsstatus des epidermalen Wachstumsfaktors [EGF, Epidermal growth factor]-Rezeptors [EGFR], Mutationsstatus der anaplastischen Lymphomkinase [ALK], EGFR/ALK-Mutationsstatus), • PD-L1-Expressionsstatus gemäß SP263 (z. B. TC \geq 50 %, TC \geq 1 %), • PD-L1-Expressionsstatus gemäß SP142 (z. B. TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3, TC0 und IC0). <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Daten der Atezolizumab-Serum-Konzentration (C_{\min} und C_{\max}) wurden tabellarisch geordnet und zusammengefasst. Die deskriptive Statistik umfasste Mittelwerte, Mediane, Wertebereiche und Standardabweichungen, falls zutreffend.</p> <p>Zusätzliche PK-Analysen wurden je nach Bedarf basierend auf der Verfügbarkeit der Daten durchgeführt.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Soweit nicht anderweitig spezifiziert, wurde die unten beschriebene Sicherheitsanalyse für die auswertbare Sicherheitspopulation durchgeführt.</p> <p>Die Exposition zur Studienmedikation wurde einschließlich der Behandlungsdauer, Anzahl der Dosen und Dosisintensität unter Nutzung deskriptiver Statistiken nur für den Atezolizumab-Arm zusammengefasst.</p> <p>Die wortgetreue Beschreibung der UE wurde an die Thesaurus-Terminologie des MedDRA angepasst und entsprechend des NCI CTCAE, Version 4.0 eingestuft. Unter der Behandlung aufgetretene UE (definiert als Ereignisse, die während oder nach der ersten Atezolizumab-Dosis auftraten, oder, für Patient:innen im BSC-Arm, nach dem Datum der Randomisierung) wurden nach zugeordnetem Begriff, dazugehörigem Thesaurus-Level, NCI CTCAE-Grad und Behandlungsarm zusammengefasst. Zusätzlich wurden häufige UE (definiert als UE, die bei mindestens 10 % der Patient:innen auftraten), SUE, schwere UE (Grade 3, 4 oder 5), AESI, immunvermittelte UE und UE, die zum Absetzen oder zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, entsprechend zusammengefasst. Mehrfaches Auftreten desselben Ereignisses wurde einmalig mit dem höchsten Schweregrad gewertet.</p> <p>Zusammenfassungen der behandlungsbedingten SUE, behandlungsbedingten AESI und aller Auflistungen von UE enthalten alle Ereignisse, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Sicherheitszusammenfassungen aller anderen UE schließen behandlungsbedingte UE bis zum Clinical cutoff date (CCOD) ein.</p> <p>Die im Behandlungszeitraum und im Verlauf der Nachbeobachtung nach dem Absetzen der Behandlung gemeldeten Todesfälle und deren Ursachen wurden nach Behandlungsarmen zusammengefasst dargestellt.</p> <p>Laborparameter wurden entsprechend NCI CTCAE, Version 4.0 klassifiziert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laborparameter mit Werten außerhalb des Normbereichs wurden zusammengefasst. Zusätzlich wurden selektierte Laborparameter nach Behandlungsarm und Grad zusammengefasst.</p> <p>Änderungen in bestimmten Vitalparametern im Vergleich zum Ausgangswert wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb der Tabelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>In der Rekrutierungsphase wurden 1.600 erwachsene Patient:innen mit NSCLC auf Eignung zum Studieneinschluss untersucht und 1.280 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 320 Patient:innen wurden durch das Screening zu Beginn der Rekrutierungsphase ausgeschlossen. Von den in die Studie eingeschlossenen 1.280 Patient:innen erhielten 1.269 Patient:innen ein cisplatinbasiertes Chemotherapieregime, entsprechend der Entscheidung durch Prüfer:innen (Cisplatin plus entweder Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed).</p> <p>Die Randomisierungsphase begann, nachdem die Patient:innen ihre adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie (bis zu vier Zyklen) abgeschlossen hatten und die für die Randomisierung geltenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Zwischen Studieneinschluss und Randomisierungen kam es in 275 Fällen zu einem Studienabbruch. Die häufigsten Gründe hierfür waren ein Widerruf des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie und die Tumorprogression.</p> <p>In der Randomisierungsphase wurden 1.005 Patient:innen in insgesamt 204 Studienzentren verteilt auf 21 Ländern randomisiert. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab- (n = 507) bzw. den Kontrollarm (n = 498), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expressionsstatus. Der PD-L1-Test SP142 wurde für die Stratifikation nach PD-L1-Expressionsstatus verwendet. Um der Entwicklung der Anwendung der PD-L1-Tests und der Evidenzlage zu entsprechen, wurde im Verlauf der Studie der PD-L1-Test SP263 aufgenommen und die Analyse der Endpunkte basierend auf SP263 geplant. Der Wechsel in den Atezolizumab-Arm war nicht erlaubt. Der/die erste Patient:in wurde am 26. Februar 2016 randomisiert und der/die letzte Patient:in am 16. Januar 2019.</p> <p>Insgesamt wurden 990 Patient:innen mit der Studienmedikation behandelt, jeweils 495 Patient:innen im Atezolizumab-Arm und im Kontrollarm. Patient:innen im Atezolizumab-Arm erhielten Atezolizumab für insgesamt 16 Zyklen. Patient:innen im Kontrollarm erhielten während der Randomisierungsphase außer 16 Visiten keine weitere Behandlung und wurden beginnend an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für ein Jahr kontinuierlich beobachtet (Beobachtungsphase), gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up).</p> <p>ITT-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungsarm</th> <th>a) c)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSC</td> <td>498</td> <td>495</td> <td>495</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>507</td> <td>495</td> <td>495</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population	BSC	498	495	495	Atezolizumab	507	495	495
Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population											
BSC	498	495	495											
Atezolizumab	507	495	495											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																													
		<p>Zulassungspopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungsarm</th> <th>a) c)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSC</td> <td>103</td> <td>101</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>106</td> <td>104</td> <td>104</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population	BSC	103	101	101	Atezolizumab	106	104	104																																	
Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population																																												
BSC	103	101	101																																												
Atezolizumab	106	104	104																																												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsabbruch</p> <p>ITT-Population</p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 hatten in der auswertbaren Sicherheitspopulation 35 % der Patient:innen die Behandlung im Atezolizumab-Arm abgebrochen, am häufigsten aufgrund von UE (54 %). Im BSC-Arm hatten 25 % der Patient:innen die Behandlung abgebrochen (Beobachtungsphase), hauptsächlich aufgrund von Krankheitsrückfällen (74 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch in beiden Studienarmen war Krankheitsrückfall im Atezolizumab-Arm (32 %) und Widerruf des Patient:innen im BSC-Arm (15 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 21.01.2021</th> <th>BSC N = 495</th> <th>Atezolizumab N = 495</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mind. eine Studienbehandlung erhalten</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>495 (100,0 %)</td> <td>495 (100,0 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Behandlungsstatus</td> </tr> <tr> <td>Beendet</td> <td>373 (75,4 %)</td> <td>323 (65,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsabbruch</td> <td>122 (24,6 %)</td> <td>172 (34,7 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gründe für Behandlungsabbruch</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N = 122</td> <td>N = 172</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>5 (4,1 %)</td> <td>92 (53,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsrückfall</td> <td>90 (73,8 %)</td> <td>55 (32,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>1 (0,8 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>2 (1,6 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung Prüfer:innen</td> <td>3 (2,5 %)</td> <td>1 (0,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>3 (2,5 %)</td> <td>2 (1,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Widerruf des Patienten</td> <td>18 (14,8 %)</td> <td>22 (12,8 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zulassungspopulation-SAF</p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 hatten in der Zulassungspopulation-SAF 26 % der Patient:innen die Behandlung im Atezolizumab-Arm abgebrochen, am häufigsten aufgrund von UE (74 %). Im BSC-Arm hatten 27 % der Patient:innen die Behandlung abgebrochen (Beobachtungsphase), hauptsächlich aufgrund von Krankheitsrückfällen (85 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Behandlung in beiden Armen war der Widerruf der Einwilligung des Patient:innen (19 % im Atezolizumab-Arm und 7 % im BSC-Arm).</p>	Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 495	Atezolizumab N = 495	Mind. eine Studienbehandlung erhalten			Ja	495 (100,0 %)	495 (100,0 %)	Behandlungsstatus			Beendet	373 (75,4 %)	323 (65,3 %)	Behandlungsabbruch	122 (24,6 %)	172 (34,7 %)	Gründe für Behandlungsabbruch				N = 122	N = 172	UE	5 (4,1 %)	92 (53,5 %)	Krankheitsrückfall	90 (73,8 %)	55 (32,0 %)	Lost to Follow-up	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	Andere	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	Entscheidung Prüfer:innen	3 (2,5 %)	1 (0,6 %)	Protokollverletzung	3 (2,5 %)	2 (1,2 %)	Widerruf des Patienten	18 (14,8 %)	22 (12,8 %)
Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 495	Atezolizumab N = 495																																													
Mind. eine Studienbehandlung erhalten																																															
Ja	495 (100,0 %)	495 (100,0 %)																																													
Behandlungsstatus																																															
Beendet	373 (75,4 %)	323 (65,3 %)																																													
Behandlungsabbruch	122 (24,6 %)	172 (34,7 %)																																													
Gründe für Behandlungsabbruch																																															
	N = 122	N = 172																																													
UE	5 (4,1 %)	92 (53,5 %)																																													
Krankheitsrückfall	90 (73,8 %)	55 (32,0 %)																																													
Lost to Follow-up	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)																																													
Andere	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)																																													
Entscheidung Prüfer:innen	3 (2,5 %)	1 (0,6 %)																																													
Protokollverletzung	3 (2,5 %)	2 (1,2 %)																																													
Widerruf des Patienten	18 (14,8 %)	22 (12,8 %)																																													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 101	Atezolizumab N = 104
		Mind. eine Studienbehandlung erhalten		
		Ja	101 (100,0 %)	104 (100,0 %)
		Behandlungsstatus		
		Beendet	74 (73,3 %)	77 (74,0 %)
		Behandlungsabbruch	27 (26,7 %)	27 (26,0 %)
		Gründe für Behandlungsabbruch	N =27	N = 27
		UE	1 (3,7 %)	20 (74,1 %)
		Krankheitsrückfall	23 (85,2 %)	2 (7,4 %)
		Protokollverletzung	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)
		Widerruf des Patienten	2 (7,4 %)	5 (18,5 %)
		<p>Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 18.04.2022 hatten in der Zulassungspopulation-SAF 26 % der Patient:innen die Behandlung im Atezolizumab-Arm abgebrochen, am häufigsten aufgrund von UE (74 %). Im BSC-Arm hatten 27 % der Patient:innen die Behandlung abgebrochen (Beobachtungsphase), hauptsächlich aufgrund von Krankheitsrückfällen (85 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Behandlung in beiden Armen war der Widerruf der Einwilligung des Patient:innen (19 % im Atezolizumab-Arm und 7 % im BSC-Arm).</p>		
		Studie IMpower010 18.04.2022	BSC N = 101	Atezolizumab N = 104
		Mind. eine Studienbehandlung erhalten		
		Ja	101 (100,0 %)	104 (100,0 %)
		Behandlungsstatus		
		Beendet	74 (73,3 %)	77 (74,0 %)
		Behandlungsabbruch	27 (26,7 %)	27 (26,0 %)
		Gründe für Behandlungsabbruch	N =27	N = 27
		UE	1 (3,7 %)	20 (74,1 %)
		Krankheitsrückfall	23 (85,2 %)	2 (7,4 %)
		Protokollverletzung	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)
		Widerruf des Patienten	2 (7,4 %)	5 (18,5 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																															
		<p><u>Studienabbruch</u></p> <p>ITT-Population</p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 war der Anteil an Patient:innen, welche die Studie abbrachen, ähnlich zwischen beiden Studienarmen der ITT-Population (Atezolizumab 24 % vs. BSC 26 %). Die Gründe waren zwischen den Armen gleich verteilt, der häufigste Grund war Tod (75 % unter Atezolizumab bzw. 69 % unter BSC), gefolgt vom Widerruf der Einwilligung des Patient:innen (Atezolizumab 22 % bzw. BSC 25 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 21.01.2021</th> <th>BSC N = 498</th> <th>Atezolizumab N = 507</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>495 (99,4 %)</td> <td>495 (97,6 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>371 (74,5 %)</td> <td>386 (76,1 %)</td> </tr> <tr> <td> Lebend: in Follow-Up</td> <td>371 (74,5 %)</td> <td>386 (76,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>127 (25,5 %)</td> <td>121 (23,9 %)</td> </tr> <tr> <td> Studienabbruch</td> <td> N = 127</td> <td> N = 121</td> </tr> <tr> <td> Verstorben</td> <td>88 (69,3 %)</td> <td>91 (75,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Krankheitsrückfall</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>1 (0,8 %)</td> </tr> <tr> <td> Lost to Follow-up</td> <td>4 (3,1 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Entscheidung Prüfer:innen</td> <td>3 (2,4 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Protokollverletzung</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>2 (1,7 %)</td> </tr> <tr> <td> Widerruf des Patienten</td> <td>32 (25,2 %)</td> <td>27 (22,3 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zulassungspopulation</p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 hatten in der Zulassungspopulation 14 % im Atezolizumab-Arm und 29 % im BSC-Arm die Studie abgebrochen. In beiden Armen war der häufigste Grund der Tod (Atezolizumab 67 % bzw. BSC 80 %), gefolgt vom Widerruf der Einwilligung des Patient:innen (Atezolizumab 33 % bzw. BSC 17 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 21.01.2021</th> <th>BSC N = 103</th> <th>Atezolizumab N = 106</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>101 (98,1 %)</td> <td>104 (98,1 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>73 (70,9 %)</td> <td>91 (85,8 %)</td> </tr> <tr> <td> Lebend: in Follow-Up</td> <td>73 (70,9 %)</td> <td>91 (85,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>30 (29,1 %)</td> <td>15 (14,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Studienabbruch</td> <td> N = 30</td> <td> N = 15</td> </tr> <tr> <td> Verstorben</td> <td>24 (80,0 %)</td> <td>10 (66,7 %)</td> </tr> <tr> <td> Entscheidung Prüfer:innen</td> <td>1 (3,3 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Widerruf des Patienten</td> <td>5 (16,7 %)</td> <td>5 (33,3 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 498	Atezolizumab N = 507	Behandelt	495 (99,4 %)	495 (97,6 %)	On-study Status	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)	Lebend: in Follow-Up	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)	Studienabbruch	127 (25,5 %)	121 (23,9 %)	Studienabbruch	N = 127	N = 121	Verstorben	88 (69,3 %)	91 (75,2 %)	Krankheitsrückfall	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	Lost to Follow-up	4 (3,1 %)	0 (0,0 %)	Entscheidung Prüfer:innen	3 (2,4 %)	0 (0,0 %)	Protokollverletzung	0 (0,0 %)	2 (1,7 %)	Widerruf des Patienten	32 (25,2 %)	27 (22,3 %)	Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106	Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)	On-study Status	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)	Lebend: in Follow-Up	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)	Studienabbruch	30 (29,1 %)	15 (14,2 %)	Studienabbruch	N = 30	N = 15	Verstorben	24 (80,0 %)	10 (66,7 %)	Entscheidung Prüfer:innen	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	Widerruf des Patienten	5 (16,7 %)	5 (33,3 %)
Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 498	Atezolizumab N = 507																																																															
Behandelt	495 (99,4 %)	495 (97,6 %)																																																															
On-study Status	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)																																																															
Lebend: in Follow-Up	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)																																																															
Studienabbruch	127 (25,5 %)	121 (23,9 %)																																																															
Studienabbruch	N = 127	N = 121																																																															
Verstorben	88 (69,3 %)	91 (75,2 %)																																																															
Krankheitsrückfall	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)																																																															
Lost to Follow-up	4 (3,1 %)	0 (0,0 %)																																																															
Entscheidung Prüfer:innen	3 (2,4 %)	0 (0,0 %)																																																															
Protokollverletzung	0 (0,0 %)	2 (1,7 %)																																																															
Widerruf des Patienten	32 (25,2 %)	27 (22,3 %)																																																															
Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106																																																															
Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)																																																															
On-study Status	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)																																																															
Lebend: in Follow-Up	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)																																																															
Studienabbruch	30 (29,1 %)	15 (14,2 %)																																																															
Studienabbruch	N = 30	N = 15																																																															
Verstorben	24 (80,0 %)	10 (66,7 %)																																																															
Entscheidung Prüfer:innen	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)																																																															
Widerruf des Patienten	5 (16,7 %)	5 (33,3 %)																																																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																														
		<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.04.2022 hatten in der Zulassungspopulation 21 % im Atezolizumab-Arm und 37 % im BSC-Arm die Studie abgebrochen. In beiden Armen war der häufigste Grund der Tod (Atezolizumab 68 % bzw. BSC 79 %), gefolgt vom Widerruf der Einwilligung der Patient:innen (Atezolizumab 27 % bzw. BSC 18 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 18.04.2022</th> <th>BSC N = 103</th> <th>Atezolizumab N = 106</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>101 (98,1 %)</td> <td>104 (98,1 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>65 (63,1 %)</td> <td>84 (79,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Lebend: in Follow-Up</td> <td>65 (63,1 %)</td> <td>84 (79,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>38 (36,9 %)</td> <td>22 (20,8 %)</td> </tr> <tr> <td> Studienabbruch</td> <td> N = 38</td> <td> N = 22</td> </tr> <tr> <td> Verstorben</td> <td>30 (78,9 %)</td> <td>15 (68,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Lost to Follow-up</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>1 (4,5 %)</td> </tr> <tr> <td> Entscheidung Prüfer:innen</td> <td>1 (2,6 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Widerruf des Patienten</td> <td>7 (18,4 %)</td> <td>6 (27,3 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IMpower010 18.04.2022	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106	Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)	On-study Status	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)	Lebend: in Follow-Up	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)	Studienabbruch	38 (36,9 %)	22 (20,8 %)	Studienabbruch	N = 38	N = 22	Verstorben	30 (78,9 %)	15 (68,2 %)	Lost to Follow-up	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	Entscheidung Prüfer:innen	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)	Widerruf des Patienten	7 (18,4 %)	6 (27,3 %)
Studie IMpower010 18.04.2022	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106																														
Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)																														
On-study Status	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)																														
Lebend: in Follow-Up	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)																														
Studienabbruch	38 (36,9 %)	22 (20,8 %)																														
Studienabbruch	N = 38	N = 22																														
Verstorben	30 (78,9 %)	15 (68,2 %)																														
Lost to Follow-up	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)																														
Entscheidung Prüfer:innen	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)																														
Widerruf des Patienten	7 (18,4 %)	6 (27,3 %)																														
14	Aufnahme / Rekrutierung																															
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patient:innen und der Nachbeobachtung	<p>Studiendaten:</p> <p>Aufnahme des ersten Patient:innen in die Studie: 26. Februar 2016 Aufnahme des letzten Patient:innen in die Studie: 16. Januar 2019 Data-Cut-off: 21. Januar 2021 (Zulassungsdatenschnitt) und 18. April 2022 (zweiter Datenschnitt)</p> <p><u>Beobachtungsdauer</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnittes vom 21. Januar 2021 betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung in der ITT-Population 32,2 Monate (Spanne 0-58,8 Monate) und war vergleichbar zwischen den Studienarmen. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Patient:innen-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC ≥ 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa und den Stadium II-IIIa-Populationen beobachtet. Für die Zulassungspopulation betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung 35,9 Monate (Spanne 0,1 – 54,6) für die Patient:innen im Atezolizumab-Arm und 33,9 Monate (Spanne 0,2 – 58,0) im BSC-Arm.</p> <p>Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 18.04.2022 betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung 49,53 Monate (Spanne 0,1 – 69,4 Monate) für die Patient:innen der Zulassungspopulation im Atezolizumab-Arm und 46,13 Monate (Spanne 0,2 – 72,8 Monate) im BSC-Arm.</p>																														
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend.																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Ende der Studie ist definiert als Zeitpunkt, an dem ungefähr 564 OS-Ereignisse (die benötigte Anzahl an Todesfällen für die finale OS-Analyse) in der ITT-Population aufgetreten sind, was nach ungefähr 121 Monaten erwartet wird, nachdem der/die erste Patient:in randomisiert wurde (März 2026).
a: nach CONSORT 2010.		
<p>ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; AEGT: Adverse event group term; AESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; AJCC: American joint committee on cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ANSM: französische Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; BICR: Blinded independent central review; BSA: Körperoberfläche; BSC: Best supportive care; CCOD: Clinical cutoff date; CD: cluster of differentiation; CRCL: Berechnete Creatine-Clearance; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CSR: klinischer Studienbericht; CT: Computertomographie; ctDNA: circulating tumor DNA; CTFG: Clinical Trials Facilitation Group; CTLA: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein; DFS: krankheitsfreies Überleben; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: elektronischer Prüfbogen; EGFR: epidermal growth factor-Rezeptor; FDA: Food and Drug Administration; FFPE: Formalin-fixiert in Paraffin eingebettet; FPI: Einschluss des/der ersten Patient:in; GnRH: Gonadotropin-Freisetzungshormon; HbsAg: Hepatitis B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLH: hämophagozytische Lymphohistiozytose; HLT: High Level Terms; HR: Hazard Ratio; IB: Prüfärzt:innen-Broschüre; IC: tumor-infiltrierende Immunzellen; iDCC: unabhängiges Datenkoordinierungszentrum; iDMC: unabhängiges Daten-Monitoringkomitee; IHC: Immunhistochemie; INR: International normalized ratio; ITT: Intention-to-treat; i. v.: intravenös; IxRS: interaktives Sprach/Web-Antwort-System; KI: Konfidenzintervall; MAS: Makrophagen-Aktivierungssyndrom; MLND: mediastinale Lymphknoten-Dissektion; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NGS: Next-Generation Sequenzierung; NSAIDs: Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD: Pharmakodynamik; PD-1: Programmed death-1; PD-L1: Programmed death ligand 1; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PK: Pharmakokinetik; q3w: alle drei Wochen; qRT-PCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: statistischer Analyseplan; SIA: systemische Immunaktivierung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Standardversorgung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T3: Trijodthyronin; TC: Tumorzellen; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; TPS: Tumor proportion score; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for international cancer control; ULN: obere Normwertgrenze; US: Vereinigte Staaten; VHP: freiwilliges Harmonisierungsverfahren</p>		

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

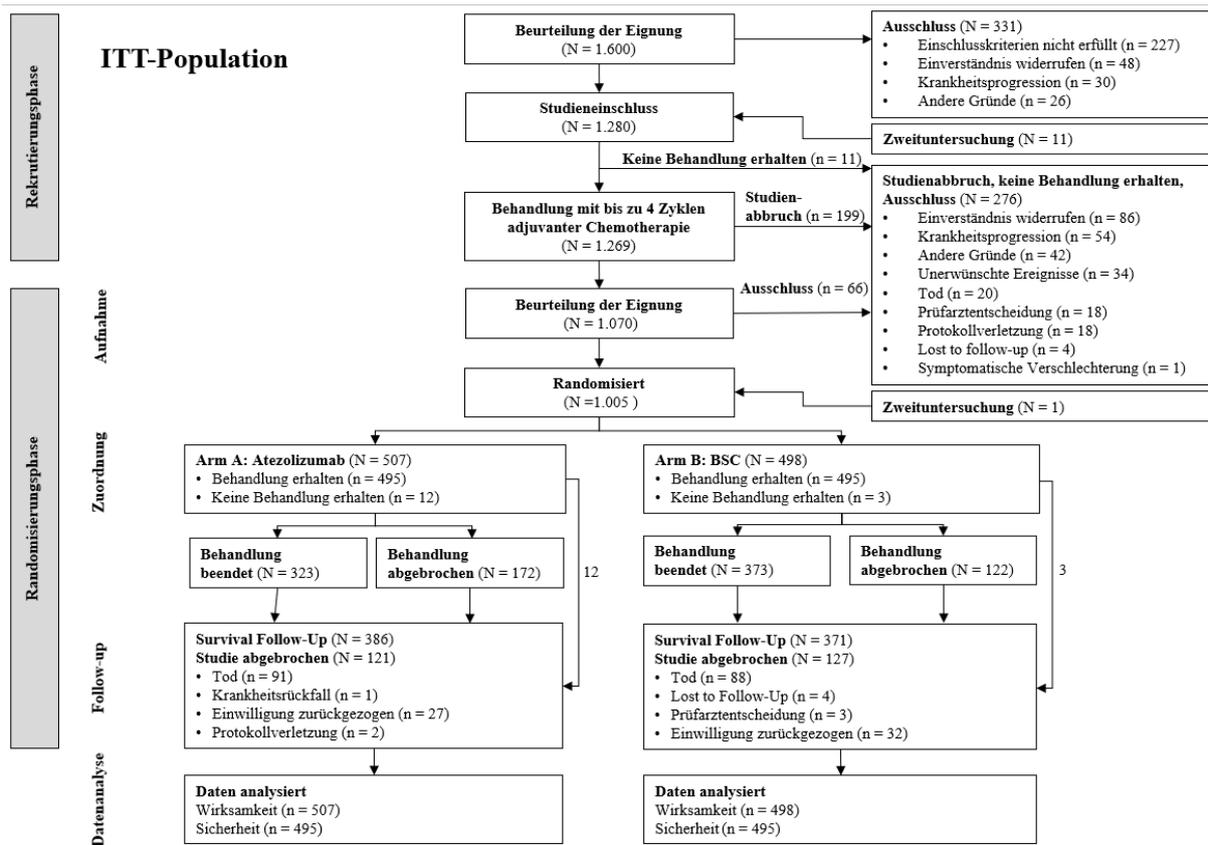


Abbildung 9: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, ITT-Population

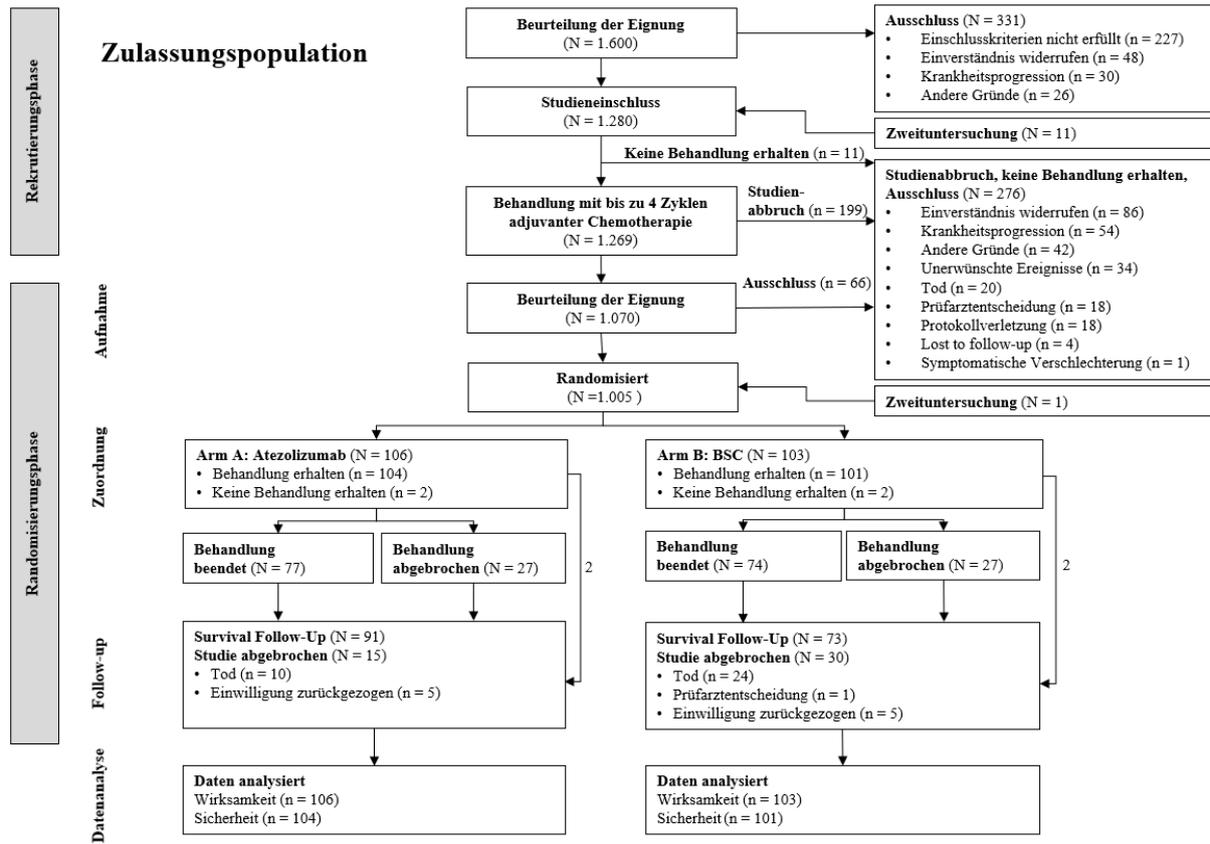


Abbildung 10: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, Zulassungsdatschnitt vom 21. Januar 2021

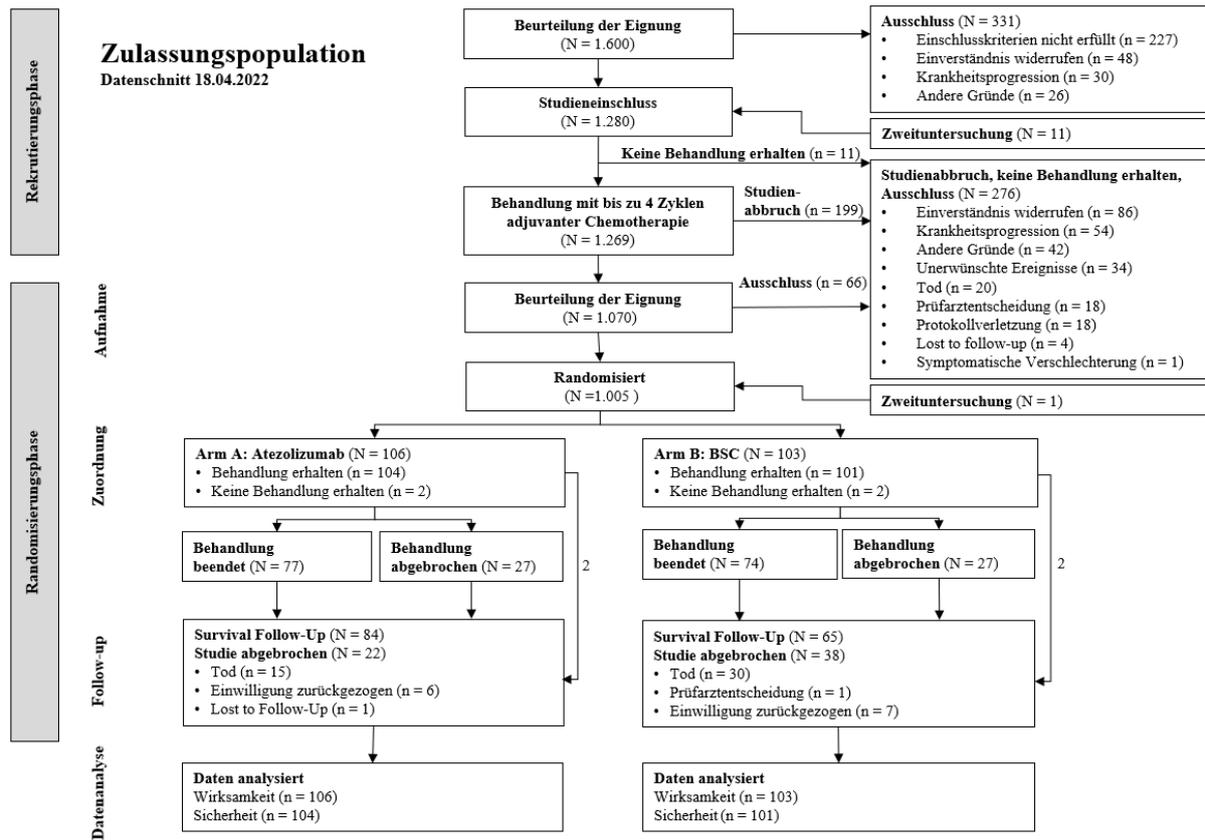


Abbildung 11: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022

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 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower010

Studie: IMpower010 (GO29527)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Klinischer Studienbericht</p> <p>Clinical Study Report Study GO29527, (IMpower010). A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1106726. Stand: 11.05.2021; 2021.</p>	CSR
<p>Statistischer Analyseplan</p> <p>Statistical Analysis Plan. A Phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-III A non-Small Cell Lung Cancer. Protocol number: GO29527; Version number 1; Juni 2020</p>	SAP
<p>Studienprotokoll</p> <p>Protocol. A Phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-III A non-Small Cell Lung Cancer. Protocol number: GO29527; Version number 10; Februar 2022</p>	CTP
<p>Volltextpublikation & Erratum</p> <p>Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet</i>; 398(10308):1344–57, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.</p> <p>Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Erratum: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet</i>; 398(10312):1686, 2021. doi: 10.1016/S0140-</p>	Felip et al. 2021

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 IMpower010 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Geeignete Patient:innen wurden mittels Interactive Web/Voice Response System (IxRS) im Verhältnis 1:1 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. Ein Cross over vom Arm Beobachtendes Abwarten zum Atezolizumab-Arm war nicht erlaubt. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

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 System (IxRS) durchgeführt. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das webbasierte zentrale Randomisierungssystem bis zur Zuteilung der Patient:innen zu einem der Studienarme gewährleistet.

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 Patient:innen und behandelnden Personen

Patient:in:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower010 wurde im offenen Design durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower010 wurde im offenen Design durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patient:innen zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein Interactive Web/Voice Response System (IxRS). Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab-Arm und den Arm Beobachtendes Abwarten.

Für diese Phase III-Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da eine Intervention (Atezolizumab) mit einer Observation (Beobachtendes Abwarten) verglichen wurde. Sowohl Patient:innen als auch Prüfer:innen wären in der Lage, die der/dem Patient:in zugeteilte Behandlung unabhängig von einer Verblindung zu identifizieren. Das mit dem offenen Studiendesign verbundene Verzerrungspotenzial ist auf Endpunktebene zu beurteilen.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wurden keine sonstigen potenziell verzerrende Aspekte der Studie IMpower010 identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation 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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine offene Studie. Die Beurteilung des krankheitsfreien Überlebens wurde durch nicht-verblindete Prüfärzt:innen erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation 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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung durch Prüfärzt:innen oder Patient:innen

beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

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 des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patient:innen, die „as treated“ ausgewertet wurden. Dies entspricht in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers der Zulassungspopulation-SAF. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Time-to-Event-Analysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan vorsezifiziert. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definiert hierbei ein Event. Es handelt sich um eine geeignete statistische Methode. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei weitere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Damit hatten sowohl die Patient:innen, die Nebenwirkungen berichteten, als auch die behandelnden Ärzte, welche die Nebenwirkungen feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patient:innen. Dies kann folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse zum Nachteil des Interventionsarms führen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (59). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 23.1 kodiert (20). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch Prüfärzt:innen gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patient:innen der Zulassungspopulation-SAF ein. Die Zulassungspopulation-SAF war definiert als alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patient:innen der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienviste nach Studienbeginn (z. B. unerwünschte Ereignisse, Labortests, Vitalparameter), unabhängig von der ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung (Atezolizumab/ Beobachtendes Abwarten) erfolgt ist. Für die Auswertungen wurden die Patient:innen dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden – außer dem offenen Studiendesign - keine, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden in der Studienpublikation für die Gesamtpopulation (Stadium IB-IIIa und unabhängig von PD-L1 Expression) berichtet.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für die Verträglichkeitsendpunkte als hoch eingestuft

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 Patient:innen 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 Patient:innen und behandelnden Personen**Patient:in:** **ja:** Die Patient:innen waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patient:innen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Patient:innen mit Protokollverletzung und Lost-to-follow-up-Patient:innen in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patient:innenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Patient:innen mit Protokollverletzungen und Lost-to-follow-up-Patient:innen 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 Patient:innen mit Protokollverletzungen und Lost-to-follow-up-Patient:innen (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 Patient:innen mit Protokollverletzungen und Lost-to-follow-up-Patient:innen 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.