

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tremelimumab (IMJUDO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab zur
Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht
resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Inhaltsverzeichnis..... | 1 |
| Tabellenverzeichnis..... | 4 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 10 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 17 |
| 4.2 Methodik..... | 25 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 25 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 26 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 30 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 30 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 30 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 32 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 33 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 34 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 34 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 36 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 36 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 37 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 45 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 47 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 47 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 50 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 53 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 53 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 53 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 53 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 55 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 57 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 58 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 59 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 60 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 63 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 63 |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT..... | 64 |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... | 68 |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT..... | 71 |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen..... | 71 |
| 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 71 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 71 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 72 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 74 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 77 |
| 4.3.2.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 79 |
| 4.3.2.1.1.5 | Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 82 |
| 4.3.2.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 82 |
| 4.3.2.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 113 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 115 |
| 4.3.2.1.3.1 | Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT | 118 |
| 4.3.2.1.3.2 | Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 127 |
| 4.3.2.1.4 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 146 |
| 4.3.2.1.5 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.. | 146 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 147 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 147 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 147 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 148 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 149 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 150 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 150 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 150 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 150 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 151 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 151 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 151 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 152 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 152 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 153 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 153 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 154 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 159 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 160 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 160 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 161 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 161 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 161 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 162 |

| | |
|--|------------|
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | 169 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 175 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 179 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | 181 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 252 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | 312 |
| Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen | 334 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Zusammenfassung) | 22 |
| Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab | 26 |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab | 28 |
| Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab..... | 29 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 54 |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab..... | 58 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab | 59 |
| Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 61 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 63 |
| Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 67 |
| Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 67 |
| Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 68 |
| Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen | 70 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>..... | 70 |
| Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 74 |
| Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich | 78 |
| Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab für den indirekten Vergleich | 79 |
| Tabelle 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich | 80 |
| Tabelle 4-25: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab für den indirekten Vergleich | 80 |
| Tabelle 4-26: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 81 |
| Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche | 83 |
| Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche | 87 |
| Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation der HIMALAYA-Studie – RCT für indirekte Vergleiche | 88 |
| Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation der IMbrave150-Studie – RCT für indirekte Vergleiche | 93 |
| Tabelle 4-31: Beobachtungsdauern der HIMALAYA-Studie – RCT für indirekte Vergleiche | 95 |
| Tabelle 4-32: Beobachtungsdauern der IMbrave150-Studie – RCT für indirekte Vergleiche | 96 |
| Tabelle 4-33: Wichtigste Ein- bzw. Ausschlusskriterien der HIMALAYA- und der IMbrave150-Studie..... | 103 |
| Tabelle 4-34: Gegenüberstellung der Patienten- und Krankheitscharakteristika der HIMALAYA- und der IMbrave150-Studie | 107 |
| Tabelle 4-35: Verfügbare Datenschnitte für die HIMALAYA-Studie und die IMbrave150-Studie..... | 110 |
| Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche | 113 |
| Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 115 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 119 |
| Tabelle 4-39: Operationalisierung von Gesamtüberleben..... | 120 |
| Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche | 121 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (HIMALAYA-Studie)..... | 123 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (IMbrave150-Studie)..... | 124 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)..... | 126 |
| Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 127 |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse..... | 128 |
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche | 132 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (HIMALAYA-Studie)..... | 135 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (IMbrave150-Studie)..... | 141 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)..... | 145 |
| Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 148 |
| Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 148 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 149 |
| Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 149 |
| Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 151 |
| Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 152 |
| Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 157 |
| Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 160 |
| Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)..... | 170 |
| Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) | 170 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-60 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) | 171 |
| Tabelle 4-61 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) | 172 |
| Tabelle 4-62 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) | 173 |
| Tabelle 4-63 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) | 174 |
| Tabelle 4-64 (Anhang): Ausgeschlossene Volltexte aus der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab..... | 179 |
| Tabelle 4-65 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel | 181 |
| Tabelle 4-66 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel | 181 |
| Tabelle 4-67 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab | 204 |
| Tabelle 4-68 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab | 205 |
| Tabelle 4-69 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | 228 |
| Tabelle 4-70 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab..... | 228 |
| Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HIMALAYA | 253 |
| Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMbrave150 | 272 |
| Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HIMALAYA | 313 |
| Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMbrave150..... | 319 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 56 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab | 57 |
| Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 68 |
| Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 75 |
| Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich | 76 |
| Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab und Bevacizumab für den indirekten Vergleich | 77 |
| Abbildung 7: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von STRIDE gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | 119 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, FAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66] | 124 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, FAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 31. August 2020). Quelle: [63] | 125 |
| Abbildung 10: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von STRIDE gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | 128 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, SAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66] | 137 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, SAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66]..... | 138 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, SAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66] | 139 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, SAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66] | 140 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65] | 142 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65]..... | 143 |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65]..... | 143 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65]..... | 144 |
| Abbildung 19: Patientenfluss der HIMALAYA-Studie (Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [14] | 271 |
| Abbildung 20: Patientenfluss der IMbrave150-Studie (Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. August 2019). Quelle: in Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65] | 311 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AASLD | <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> |
| ADA | Anti-Arzneimittel-Antikörper (<i>Anti-drug Antibody</i>) |
| AEGT | <i>Adverse event group term</i> |
| AESI | <i>Adverse event of special interest</i> |
| AFP | α -Fetoprotein |
| ALBI | Albumin-Bilirubin |
| ALT | Alaninaminotransferase |
| AMIce | Arzneimittel-Informationssystem |
| AMIS | Arzneimittel-Informationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| aPTT | Thromboplastinzeit (<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>) |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| AST | Aspartataminotransferase |
| BCLC | <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> |
| BICR | Zentrales, verblindetes, unabhängiges Review-Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>) |
| BID | Zweimal täglich |
| BMI | <i>Body-Mass-Index</i> |
| BOR | Bestes objektives Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>) |
| CFDA | <i>China Food and Drug Administration</i> |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>) |
| CRF | Patientenfragebogen (<i>Case Report Form</i>) |
| CSP | Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>) |
| CSR | Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>) |
| CT | Computertomografie |
| CTCAE | Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) |
| CTLA-4 | <i>Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein-4</i> |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CYP3A4 | Cytochrom P450 3A4 |
| d. h. | Das heißt |
| DCR | Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>) |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>) |
| DOR | Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>) |
| ECOG | <i>European Cooperative Oncology Group</i> |
| eCRF | Elektronischer Patientenfragebogen (<i>Electronic Case Report Form</i>) |
| EGD | Ösophagogastroduodenoskopie (<i>Esophagogastroduodenoscopy</i>) |
| EHS | Extrahepatische Ausbreitung (<i>Extrahepatic Spread</i>) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EMBASE | <i>Excerpta Medica Database</i> |
| EORTC | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| EQ-5D-5L | <i>EuroQoL 5-Dimension, 5-Level health state utility index</i> |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| EU-CTR | <i>European Union Clinical Trials Register</i> |
| EudraCT | <i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i> |
| FAS | <i>Full Analysis Set</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | <i>Good Clinical Practice</i> |
| GI | Gastrointestinal |
| HBcAb | Hepatitis B Core Antikörper (<i>Hepatitis B Core Antibody</i>) |
| HBsAg | HBV-Oberflächenantigen (<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>) |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>) |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HDV | Hepatitis-D-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HLT | <i>High Level Term</i> |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-related Quality of Life</i>) |
| i.v. | Intravenös |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICH | <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> |
| ICTRP | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> |
| IDMC | <i>Independent Data Monitoring Committee</i> |
| imRECIST | Immunmodifizierte RECIST (<i>Immune-modified RECIST</i>) |
| INR | <i>International Normalized Ratio</i> |
| IO | Immunonkologisch |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRF | Unabhängige Bewertungsinstanz (<i>Independent Review Facility</i>) |
| irRECIST | <i>Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |
| ITT | <i>Intention to Treat</i> |
| IU | <i>International Unit</i> |
| i.v. | Intravenös |
| IVRS | Interaktives Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i>) |
| IWRS | Interaktives Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i>) |
| IxRS | Interaktives Sprachdialogsystem/Webdialogsystem (<i>Interactive Voice/Web Response System</i>) |
| k. A. | Keine Angabe |
| KI | Konfidenzintervall |
| Max | Maximum |
| MCBS | <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> |
| MEDLINE | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> |
| Min | Minimum |
| MMRM | <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| mRECIST | <i>Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MTC | <i>Mixed Treatment Comparison</i> |
| MVI | Makrovaskuläre Invasion |
| MW | Mittelwert |
| MWA | Mikrowellenablation |
| N | Anzahl der Patienten |
| n | Anzahl der Patienten mit Ereignis |
| NCI | <i>National Cancer Institute</i> |
| NE | Nicht auswertbar (<i>Not Estimable</i>) |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PAI | Perkutane Essigsäure-Injektion |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion (<i>Polymerase Chain Reaction</i>) |
| PD-1 | <i>Programmed Cell Death 1</i> |
| PD-L1 | <i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i> |
| PEI | Perkutane Ethanol-Injektion |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>) |
| PFS-IRF | Unabhängige Bewertungsinstanz (<i>Independent Review Facility</i>) des progressionsfreien Überleben |
| PGIC | <i>Patient's Global Impression of Change</i> |
| PK | Pharmakokinetik |
| PRO | Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-reported Outcome</i>) |
| PS | <i>Performance Status</i> |
| PT | <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| PVE | Pfortaderembolisation (<i>Portal Vein Embolization</i>) |
| Q | Quartil |
| QLQ-C30 | <i>30-item Core Quality of Life Questionnaire</i> |
| QLQ-HCC18 | <i>18-Item Hepatocellular Cancer Health-Related Quality of Life Questionnaire</i> |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| RECIST | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| RNA | Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>) |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SAS | <i>Safety Analysis Set</i> |
| SD | Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | <i>Standardised MedDRA Queries</i> |
| SOC | <i>System Organ Class</i> nach MedDRA |
| STE | <i>Surrogate Threshold Effects</i> |
| STRIDE | <i>Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab</i> |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation |
| TAE | Transarterielle Embolisation |
| TARE | Transarterielle Radioembolisation |
| TBL | <i>Total Bilirubin</i> |
| TIP/TAP | Tumor- und Immunzell-Positivität (<i>Tumor Area Positivity</i>) |
| TREND | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> |
| TTP | Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Oberer Normwertbereich (<i>Upper Limit of Normal</i>) |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VEGF | <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | Versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>) |
| z. B. | Zum Beispiel |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---------------------|
| ZNS | Zentralnervensystem |

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.

Das Therapieregime Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab entspricht dem Therapieregime Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab. Steht im Folgenden die Formulierung „Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab“, ist diese daher gleichbedeutend mit der Angabe „Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab“.

Fragestellung

Tremelimumab (IMJUDO®) in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (*Hepatocellular Carcinoma*, HCC).

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab in der aufgeführten Indikation im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab wurde vom G-BA zwischen zwei Patientengruppen differenziert:

- Personen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh A* oder keiner Leberzirrhose, Erstlinientherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab
- Personen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh B*, Erstlinientherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie: *Best-Supportive-Care*

Aus der Zulassungsstudie HIMALAYA liegt keine Evidenz für Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse B vor.

Datenquellen

Die Identifizierung der herangezogenen Studien erfolgte durch Recherchen in medizinischen Datenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE (*Excerpta Medica Database*), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt, sowie eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO)-*International Clinical Trials Registry Plattform* (ICTRP), und *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR).

Mittels den in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die zulassungsrelevante, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie HIMALAYA (D419CC00002), in der Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber Sorafenib untersucht wird, als einzige bewertungsrelevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Für das vorliegende Dossier wurde der relevante

Studienarm mit einer Einzelgabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab herangezogen. Hier erhielten die Patient:innen als Anfangsdosis einmalig eine Kombinationsgabe von 300 mg Tremelimumab mit 1.500 mg Durvalumab, gefolgt von einer Fixdosis von 1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*, STRIDE)¹.

Da aus der Recherche keine direktvergleichende Studie von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Anwendungsgebiet vorlag, erfolgte die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. über den Brückenkompator Sorafenib. Als bewertungsrelevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab wurde die IMbrave150-Studie identifiziert.

Die in diesem Dossier dargestellten Daten der HIMALAYA-Studie basieren auf der Studienpopulation und dem finalen Datenschnitt vom 27. August 2021. Da die HIMALAYA-Studie nahezu keine Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse B umfasst (siehe Tabelle 4-29), konnte der indirekte Vergleich nur für die Population der erwachsenen Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse A durchgeführt werden. Die hier dargestellten Daten der IMbrave150-Studie basieren auf der Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte). Für das Gesamtüberleben wurde der Datenschnitt vom 31. August 2020 herangezogen, für die unerwünschten Ereignisse der Datenschnitt vom 29. November 2019 (Globale Studienpopulation) und 29. August 2019 (China-Erweiterungskohorte). Die Ergebnisse für die IMbrave150-Studie wurden der Nutzenbewertung zu Atezolizumab in der Indikation HCC (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-603) entnommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Studienberichten, Vollpublikationen und relevanten Ergebnissen aus Studienregistereinträgen gesucht, die den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements* genügten und für die Beantwortung der Fragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab sind in Tabelle 4-2 (Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien [RCT, *Randomized Controlled Trial*]) sowie Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 (Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich) zusammengefasst.

¹ Aus der Studie HIMALAYA sind für die vorliegende Nutzenbewertung nur der Behandlungsarm mit STRIDE sowie der Vergleichsarm mit Sorafenib relevant. Weitere Studienarme werden im Dossier daher nicht dargestellt.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse) betrachtet. Jeder dieser betrachteten Endpunkte wurde als valide und direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2). Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Gesundheitsstatus können aufgrund der methodischen Begrenzungen eines indirekten Vergleichs nach Bucher aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte nicht herangezogen werden.

Sowohl die HIMALAYA- als auch die IMbrave150-Studie sind randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studien. Diese gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)* durchgeführte RCT der Phase-III entsprechen grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für RCT. Die Studien weisen in ihren strukturellen Merkmalen eine hinreichende Vergleichbarkeit auf, sodass sie zur Ableitung des Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab geeignet sind.

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz ließe sich, bezogen auf die Wahrscheinlichkeit für den indirekten Vergleich, insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten, sofern keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen. Somit sind die eingeschlossenen Studien für die Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Patient:innen mit HCC im fortgeschrittenen Stadium (Patient:innen im *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*-Stadium B, die nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet sind, sowie Patient:innen im BCLC-Stadium C) befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Neben dem BCLC-Stadium werden die Patienten im Anwendungsgebiet nach dem vorliegenden Schweregrad der Leberzirrhose eingeteilt. Diese Einstufung erfolgt auf Basis des *Child-Pugh-Scoring System*, das auch der G-BA zur Definition der Subpopulationen herangezogen hat. Die Verlängerung der Lebenszeit ist daher das vorrangige Therapieziel, gleichzeitig sollen der Allgemeinzustand und die Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden. Hierbei ist der Erhalt der häufig bereits bei Diagnosestellung eingeschränkten Leberfunktion von großer Bedeutung [1].

Zum Diagnosezeitpunkt hat sich die Erkrankung bei vielen Patient:innen bereits in ein späteres Stadium ausgebildet, da sich das HCC in der Regel zunächst unauffällig entwickelt. Eine Resektion, eine Transplantation oder eine andere Therapie mit kurativer Intention ist dann nicht mehr möglich [2-4]. Das HCC entsteht zumeist auf Basis einer bestehenden Leberzirrhose,

sodass das klinische Bild typischer HCC-Patient:innen durch zahlreiche Komorbiditäten, Leberfunktionsstörungen und einen reduzierten Allgemeinzustand charakterisiert ist. Diese Faktoren erschweren die Wahl einer geeigneten Therapie – die Toxizität systemischer Therapien kann die bereits bestehende Leberfunktionsstörung verschlimmern und das Risiko von leberbedingten Nebenwirkungen (wie z. B. Hepatitis oder Enzephalopathie) erhöhen [5]. Bei einem relevanten Anteil der Patient:innen kann die eingeschränkte Leberfunktion den Einsatz systemischer Therapien limitieren.

Die Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Jahr 2020 stellte einen relevanten Fortschritt in der Behandlung von Patient:innen mit HCC dar. Mit der Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors und eines *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)-Antikörpers stand erstmalig ein neuer Wirkmechanismus zur Verfügung. Obwohl diese Therapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte, müssen hierbei bestimmte Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beachtet werden. Dazu gehören vor allem gastrointestinale Blutungen z. B. bedingt durch Ösophagusvarizen, was eine Untersuchung der Patient:innen und gegebenenfalls deren Behandlung notwendig macht. Daher ist ein entsprechendes diagnostisches Monitoring vor und während der Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab essentiell [6-8].

Trotz dieses Fortschritts sind zusätzliche therapeutische Optionen und Therapiemodalitäten mit neuen Wirkansätzen wesentlich, um noch mehr Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC, unabhängig von Faktoren wie Ätiologie, Blutungsrisiken oder Leberfunktion, ein längeres und längerfristiges Gesamtüberleben zu ermöglichen. Somit besteht auch weiterhin ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf an Behandlungsstrategien, die das Fortschreiten des Tumors weiter verzögern und die Überlebensaussichten der Patient:innen verbessern, ohne die Lebergesundheit zu beeinträchtigen oder die Lebensqualität zu verschlechtern.

Eine Vergleichbarkeit der Effektivität zwischen Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und dem aktuellen Therapiestandard Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Prognose bei HCC ist trotz der erzielten Fortschritte in der Therapie nach wie vor ungünstig, aufgrund der regelhaften Diagnose im fortgeschrittenen Stadium ist die Erkrankung mit einer der höchsten Mortalitätsraten in der Onkologie assoziiert. Mit zunehmendem Stadium verschlechtert sich die Prognose, das Gesamtüberleben von HCC-Patient:innen im intermediären (BCLC-Stadium B) bzw. fortgeschrittenem Stadium (BCLC-Stadium C) liegt bei <2,5 bzw. <2 Jahren [9]. Ohne Behandlung versterben die meisten HCC-Patient:innen innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose [10].

Im Vergleich zu Sorafenib führte sowohl die Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab als auch Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zu einer

Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens. Für den Endpunkt Mortalität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbarer Überlebensvorteil von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib (siehe Tabelle 4-1).

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zu unerwünschten Ereignissen zeigten insgesamt eine gleichwertige gute Verträglichkeit von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]-Grad ≥ 3) und Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte der adjustierte indirekte Vergleich zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vergleichbare Gesamtraten (siehe Tabelle 4-1). Für die Verträglichkeit lässt sich jedoch aufgrund der möglichen Verzerrung der betrachteten Endpunkte ein Zusatznutzen nicht sinnvoll ableiten. Somit ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-1: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Zusammenfassung)

| Endpunkt | Vergleich gegenüber Sorafenib HR [95%-KI] p-Wert | | Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|--|--|
| | STRIDE vs. Sorafenib | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib | | |
| Mortalität | | | | |
| Gesamtüberleben | 0,78 [0,66;0,92]; 0,0035^a | 0,66 [0,52;0,83]; <0,001^b | 1,18 [0,89;1,57]; 0,2464 | Vergleichbares Gesamtüberleben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | |
| Gesamtraten unerwünschter Ereignisse | | | | Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^e |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 1,30 [1,02;1,66]; 0,0344^c | 1,10 [0,80;1,51]; 0,5698 ^d | 1,18 [0,79;1,76]; 0,4132 | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥3) | 0,80 [0,66;0,97]; 0,0217^c | 0,80 [0,63;1,01]; 0,0652 ^d | 1,00 [0,74;1,35]; 1,0000 | |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 0,74 [0,51;1,06]; 0,0988 ^c | 1,06 [0,63;1,79]; 0,8153 ^d | 0,70 [0,37;1,32]; 0,2676 | |
| <p>a: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 27. August 2021</p> <p>b: Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 31. August 2020</p> <p>c: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 27. August 2021</p> <p>d: Analysepopulation: SAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 29. November 2019 (Globale Studienpopulation) und 29. August 2019 (China-Erweiterungskohorte)</p> <p>e: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Mit der HIMALAYA-Studie konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard gleichwertige patientenrelevante Vorteile bietet.

Mit den Ergebnissen der HIMALAYA-Studie liegen nun erstmals für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab im direkten Vergleich zu Sorafenib 3-Jahres-Überlebensdaten für eine Kombinationsimmuntherapie vor, die den deutlichen Vorteil und die Nachhaltigkeit der besseren Wirksamkeit von STRIDE gegenüber Sorafenib unterstreichen. Bei Behandlung mit STRIDE wird einmalig eine Anfangsdosis von 300 mg Tremelimumab in Kombination mit 1.500 mg Durvalumab verabreicht, im Anschluss erhalten die Patient:innen eine Fixdosis von 1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen. Das Risiko, zu versterben, wurde bei Behandlung mit STRIDE statistisch signifikant um 22% im Vergleich zu Sorafenib verringert. 30,7% der Patient:innen waren 36 Monate nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab noch am Leben (Sorafenib: 20,2%). Zudem wurde eine fast vierfache Steigerung der objektiven Ansprechrate im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib erreicht (20,1% vs. 5,1%). STRIDE weist ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil auf, dies spiegelt sich auch in der Aufrechterhaltung der Lebensqualität [11] und der verzögerten Verschlechterung der meisten patientenberichteten Endpunkte wider [12]. Die Zugabe von Tremelimumab resultierte im Vergleich zu vorherigen Studien mit Durvalumab Monotherapie in einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil, insbesondere wurde innerhalb der Studie keine Zunahme der schweren Lebertoxizität verzeichnet [11, 13]. Vor Behandlungsbeginn ist eine Endoskopie zum *Screening* auf und gegebenenfalls eine Behandlung von Blutungsrisiken nicht erforderlich, sofern es in den letzten 12 Monaten keine Blutungsereignisse gegeben hat. Trotzdem traten im Verlauf der Studie keine behandlungsbedingten Blutungskomplikationen auf [14]. Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) vergab für die Behandlung mit einer einmaligen Gabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab Monotherapie (STRIDE), aufgrund dieser Aspekte und der guten Erhaltung der Lebensqualität die höchste Punktzahl von 5 der *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) für eine substanzielle Verbesserung [15].

In der Zulassungsstudie HIMALAYA zeigten sich Vorteile von STRIDE gegenüber Sorafenib durch:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer gleichzeitig höheren Ansprechrate gegenüber Sorafenib,
- einen Vorteil im Gesamtüberleben für nahezu alle Subgruppen, insbesondere auch bei Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion (Albumin-Bilirubin [ALBI]-*Score* 2/3) und Patient:innen mit nicht viraler Ätiologie des HCC,
- ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil,
- eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Generell bietet die Therapie mit einer einmaligen Gabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab Monotherapie, in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC für eine breite Patientenpopulation:

- die erste Kombinationstherapie zweier immunonkologischer (IO) Substanzen als einfach umzusetzendes Therapieregime mit geringem Therapieaufwand aufgrund der nur einmaligen initialen Gabe des Kombinationspartners Tremelimumab und einem 4-wöchentlichen Therapiezyklus,
- einen sofortigen Behandlungsbeginn ohne Notwendigkeit für ein *Screening* auf Varizen und deren potenzielle Behandlung.

Im vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich zum aktuellen Therapiestandard Atezolizumab und Bevacizumab erreicht die Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab:

- eine vergleichbare Verbesserung des Gesamtüberlebens – als erste Kombinationsimmuntherapie im fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für die 3-Jahres-Überlebensdaten berichtet wurden,
- eine gleichwertige, gute Verträglichkeit.

Damit trägt Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Basierend auf einer vergleichbaren Verbesserung des Gesamtüberlebens im adjustierten indirekten Vergleich steht daher nun mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab eine wirksame Therapie-Alternative zur Verfügung, um die Prognose für die betroffenen Patient:innen gleichwertig gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab und Bevacizumab zu verbessern. Gleichzeitig ist die Anwendung von STRIDE bei einer breiteren Patientenpopulation möglich, als durch die zweckmäßige Vergleichstherapie erreicht werden kann. In der Gesamtschau wird aufgrund der zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbaren Ergebnisse **ein Zusatznutzen nicht beansprucht**.

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.

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab bei Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 und 4, patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität und unerwünschte Ereignisse. Die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Gesundheitsstatus können aufgrund der methodischen Begrenzungen eines indirekten Vergleichs nach Bucher bei den vorliegenden unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten nicht herangezogen werden. Für die Verträglichkeit lässt sich aufgrund der möglichen Verzerrung der betrachteten Endpunkte ein Zusatznutzen nicht sinnvoll ableiten.

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie HIMALAYA (D419CC00002), im Speziellen der relevante Studienarm Tremelimumab (Einzeldosis 300 mg) in Kombination mit Durvalumab (STRIDE) herangezogen.

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab und Bevacizumab (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Da hierfür keine direkt vergleichende Studie vorliegt, erfolgt die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. [16].

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.

Zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

| | Einschlusskriterium^a | | Ausschlusskriterium | |
|---------------------------------|--|-----------|--|-----------|
| Patient:innen-population | Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC | E1 | Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (BCLC-Stadium 0 oder A) bzw. andere Erkrankung | A1 |
| Intervention | Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (Erstlinienbehandlung): Startdosis: Tremelimumab 300 mg + Durvalumab 1.500 mg i.v. an Tag 1/Zyklus 1, im Anschluss Durvalumab Monotherapie 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen | E2 | Abweichende Formulierungen oder Dosierungen von Tremelimumab oder von Durvalumab Andere Kombinationstherapien | A2 |

| | Einschlusskriterium^a | | Ausschlusskriterium | |
|--|---|-----------|--|-----------|
| Vergleichstherapie | Atezolizumab + Bevacizumab in der zugelassenen Dosierung: Atezolizumab 1.200 mg + Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen | E3 | Abweichende Behandlung | A3 |
| Endpunkte | Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse) | E4 | Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien | A4 |
| Studientyp | RCT | E5 | Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien | A5 |
| Studiendauer | Keine Einschränkung | E6 | - | - |
| Publikationstyp | Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält | E7 | Reviews; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder – Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc. | A7 |
| a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

| | Einschlusskriterium^a | | Ausschlusskriterium | |
|---------------------------------|---|-----------|--|-----------|
| Patient:innen-population | Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC | E1 | Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (BCLC-Stadium 0 oder A) bzw. andere Erkrankung | A1 |
| Intervention | Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (Erstlinienbehandlung): Startdosis: Tremelimumab 300 mg + Durvalumab 1.500 mg i.v. an Tag 1/Zyklus 1, im Anschluss Durvalumab Monotherapie 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen | E2 | Abweichende Formulierungen oder Dosierungen von Tremelimumab oder von Durvalumab Andere Kombinationstherapien | A2 |
| Vergleichstherapie | Keine Einschränkung | E3 | Abweichende Behandlung | A3 |
| Endpunkte | Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse) | E4 | Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien | A4 |
| Studientyp | RCT | E5 | Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien | A5 |
| Studiendauer | Keine Einschränkung | E6 | - | - |

| | Einschlusskriterium^a | | Ausschlusskriterium | |
|--|---|-----------|--|-----------|
| Publikationstyp | Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält | E7 | Reviews; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder – Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc. | A7 |
| a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

| | Einschlusskriterium^a | | Ausschlusskriterium | |
|---------------------------------|---|-----------|--|-----------|
| Patient:innen-population | Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC | E1 | Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (BCLC-Stadium 0 oder A) bzw. andere Erkrankung | A1 |
| Intervention | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab in der zugelassenen Dosierung: Atezolizumab 1.200 mg + Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen | E2 | Atezolizumab Monotherapie Bevacizumab Monotherapie Therapien mit anderen Wirkstoffen | A2 |
| Vergleichstherapie | Keine Einschränkung | E3 | Abweichende Behandlung | A3 |
| Endpunkte | Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse) | E4 | Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien | A4 |

| | Einschlusskriterium^a | | Ausschlusskriterium | |
|--|---|-----------|---|-----------|
| Studientyp | RCT | E5 | Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien | A5 |
| Studiendauer | Keine Einschränkung | E6 | - | - |
| Publikationstyp | Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält | E7 | Reviews; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder – Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc. | A7 |
| a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

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 wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

Die Einschränkung nach Studientyp erfolgte für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE über den Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität. Um die Sensitivität zu erhöhen wurde der RCT-Filter für die Suche in MEDLINE so modifiziert, dass beide Schreibweisen von „randomized/randomised“ erfasst werden. Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Weitere Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) wurden nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 bzw. 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden in Anhang 4-C aufgeführt.

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/arzneimittel-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 Studienregistersuche wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgte in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 bzw. 4.3.2.1.1.3 beschrieben.

Die ausgeschlossenen Registereinträge wurden im Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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.

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

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 im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen, oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Wurden bei der Sichtung Duplikate der relevanten Publikation identifiziert, so wurden diese auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern von Europäischer Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) und Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

Die auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente wurden von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz als zusätzliche Informationsquelle hinsichtlich der Studienergebnisse oder Angaben zur Studienmethodik bewertet. Bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

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 des Verzerrungspotenzials der vorliegenden RCT erfolgte sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch. Die Bewertung der

Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht (*Clinical Study Report, CSR*), dem Studienprotokoll (*Clinical Study Protocol, CSP*) sowie dem statistischen Analyseplan (SAP) bzw. Modul 4 des Atezolizumab-Dossiers und der zugehörigen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Nutzenbewertung.

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richteten sich nach den Vorgaben des G-BA und des IQWiG [17, 18]. Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der für die Fragestellung relevanten Studien wurden extrahiert und im Abschnitt 4.3.2.1.2.1 beschrieben. Die Darstellung der RCT erfolgte dabei gemäß den Punkten 2b-14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wurde gemäß *CONSORT-Flow-Chart* dargestellt.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien wurden zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

Für den Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab liegt keine direkt vergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA-Studie mit der IMbrave150-Studie.

HIMALAYA-Studie

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patient:innen herangezogen:

Demografie

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppe)
- Geschlecht
- Abstammung
- Region
- Ethnie

Patientencharakteristika

- Gewicht zu *Baseline* (in kg und Gewichtsgruppe)
- Größe zu *Baseline* (in cm)
- *Body-Mass-Index* (BMI) zu *Baseline* (in kg/m² und nach BMI-Kategorie zu *Baseline*)
- Raucherstatus zu *Baseline*
- Alkoholkonsum zu *Baseline*
- *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression zu *Baseline*
- *European Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) zu *Baseline*
- *Child-Pugh-Score* zu *Baseline*

Krankheitscharakteristika

- Ätiologie der Lebererkrankung zu *Screening*
- Makrovaskuläre Invasion (MVI) zu *Screening*
- Extrahepatische Ausbreitung (*Extrahepatic Spread*, EHS) zu *Screening*
- MVI und/oder EHS zu *Screening*
- α -Fetoprotein (AFP) zu *Screening*
- BCLC-Stadium zu *Screening*
- Primäre Tumorlokalisierung zu *Screening*
- Histologie zu *Screening*
- Tumor-Grad zu *Screening*
- Fibrose *Score* zu *Screening*

Vorbehandlung

- Radiotherapie
- Ablative Therapie
- Therapeutische Embolisation
- Regionale Chemotherapie
- HCC-bezogene Operation

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) sowie des Medians und der Angabe von Minimum (Min) und Maximum (Max) dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

IMbrave150-Studie

Die Patientencharakteristika und die Endpunkte für die für den indirekten Vergleich identifizierte Studie IMbrave150 wurden dabei aus der Nutzenbewertung des IQWiG oder aus Modul 4 der Nutzenbewertung übernommen.

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) herangezogen:

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Region

Patienten- und Krankheitscharakteristika

- ECOG-PS zu *Baseline*
- BCLC-Stadium zu Studienbeginn
- EHS und MVI zu Studienbeginn
- *Child-Pugh-Score*
- Ätiologie des HCC
- Ursache des HCC
- AFP zu *Screening*

Vorbehandlung

- Vorherige lokale Therapie des HCC

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Medians und der Angabe von Min und Max dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben, sofern diese berichtet wurden.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse berichtet, sofern sich die Endpunkte für einen adjustierten indirekten Vergleich eigneten (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der HIMALAYA-Studie erhoben:

- Mortalität

- Gesamtüberleben inkl. Überlebensrate zu 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten bzw. 36 Monaten nach Randomisierung
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben nach erster Folgetherapie
 - Tumoransprechen: Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate inkl. Krankheitskontrollrate zu Woche 16 und Woche 24, Dauer des Ansprechens
 - Symptomatik und Gesundheitszustand
 - *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)* – Symptomskalen und Einzelsymptome
 - *EORTC 18-Item Hepatocellular Cancer Health-Related Quality of Life Questionnaire (QLQ-HCC18)* – Symptomskalen
 - *EuroQoL 5-Dimension, 5-Level health state utility index* visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS) – Gesundheitszustand
 - Ergänzend: *Patient's Global Impression of Change (PGIC)* – Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
 - EORTC QLQ-HCC18 – Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse
 - Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms (PT)*
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
 - Patientenberichteter Endpunkt (*Patient-Reported Outcome, PRO*)-CTCAE

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente wurden im Folgenden dargestellt.

Mortalität: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) inkl. Überlebensrate zu 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten bzw. 36 Monaten nach Randomisierung

Operationalisierung und Validität

In der HIMALAYA-Studie wurde der Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert, unabhängig davon,

ob der Patient oder die Patientin die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine nachfolgende Therapie erhalten hat. Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der HIMALAYA-Studie für den Vergleich von STRIDE gegenüber Sorafenib und sekundärer Endpunkt der HIMALAYA-Studie für den Vergleich von Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib. Zusätzlich wurde die Überlebensrate zu 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten und 36 Monaten nach Randomisierung ausgewertet (mittels Kaplan-Meier-Methode). Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Patientenrelevanz

Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten oder einer Patientin ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie der des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC ohne Perspektive auf Heilung. Die eindeutige Definition und Dokumentation, die objektive Erhebung und die gute Messbarkeit führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als der wichtigste und zuverlässigste Endpunkt angesehen wird [18-20]. Darüber hinaus ist dieser Endpunkt explizit in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als patientenrelevant definiert [17].

Morbidität: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS) und progressionsfreies Überleben nach erster Folgetherapie (Progression-free Survival from First Post-Discontinuation Therapy, PFSNT)

Operationalisierung und Validität

Die Endpunktkategorie progressionsfreies Überleben umfasste im vorliegenden Dossier progressionsfreies Überleben sowie progressionsfreies Überleben nach erster Folgetherapie. Das progressionsfreie Überleben bzw. das progressionsfreie Überleben nach erster Folgetherapie wurde in der HIMALAYA-Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bzw. ab erster Folgetherapie bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache ohne vorherige Progression, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Die Beurteilung, ob eine Progression stattgefunden hat, erfolgte durch den Prüfarzt bzw. Prüfarztin anhand der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST-Kriterien Version 1.1) [21].

Das Progressionsfreie Überleben ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Das progressionsfreie Überleben wird häufig auch als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [22].

Patientenrelevanz

Die Patient:innen im vorliegenden Dossier befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit palliativem Therapieziel. Folglich steht im Vordergrund ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression [23]. Ein Krankheitsprogress kann für die Patient:innen sowohl eine

Verschlechterung der Symptomatik als auch weitere Einschränkungen in der Lebensqualität bedeuten [24, 25]. Somit ist eine Verzögerung der Krankheitsprogression unmittelbar patientenrelevant.

Morbidität: Tumoransprechen: Objektive Ansprechrare (Overall Response Rate, ORR), Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) inkl. Krankheitskontrollrate zu Woche 16 und Woche 24, Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

Operationalisierung und Validität

Die objektive Ansprechrare beschreibt den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Sie wurde in der HIMALAYA-Studie definiert als prozentualer Anteil an Patient:innen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen (unbestätigt) bei mindestens einer Visite. Alle Daten, die bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren Bewertung bei Patient:innen ohne Progression gewonnen wurden, wurden in die Bewertung der objektiven Ansprechrare einbezogen. Patient:innen, die die Behandlung ohne Progression abgebrochen haben, eine Folgetherapie erhielten und dann angesprochen haben, wurden nicht als Patient:innen mit Ansprechen in die objektive Ansprechrare einbezogen. Die Beurteilung des objektiven Ansprechens, erfolgte durch die Prüfer:innen anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 oder nach *Modified* RECIST (mRECIST) und RECIST 1.1 durch das zentrale, verblindete, unabhängige Review-Komitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) [21].

Zusätzlich zur Krankheitskontrollrate wurde die Krankheitskontrollrate zu Woche 16 und Woche 24 nach Beginn der Studienbehandlung erhoben. Die Krankheitskontrollrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen, die nach Beginn der Studienbehandlung ein bestes objektives Ansprechen bestehend aus vollständigem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabile Erkrankung aufweisen.

Patientenrelevanz

Ein Fortschreiten der Erkrankung kann eine Vielzahl von tumorassoziierten Symptomen verursachen, welche die zugrundeliegende Lebererkrankung weiter verschlechtern, die Patient:innen körperlich stark einschränken und zugleich psychisch belasten können. Ein schnelles Ansprechen des Tumors ist ein wichtiges klinisches Maß für die Ermittlung der Wirksamkeit der Therapie. Es ist folglich davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse zumindest indirekt einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben [26-29].

Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand/Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptomatik der Erkrankung und der Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der HIMALAYA-Studie wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und QLQ-HCC18 (Symptomskalen), die beide von der EORTC entwickelt wurden, erfasst. Die Messung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol. Ergänzend wurde der PGIC dargestellt. Die

gesundheitsbezogene patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des QLQ-C30 und der Items des QLQ-HCC18 bewertet.

Operationalisierung und Validität

EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-HCC18

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient:innen [30]. Dabei handelt es sich um ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient:innen mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [31, 32].

Der EORTC QLQ-HCC18 ist ein HCC-spezifischer Fragebogen bestehend aus 18 Fragen zur Erfassung der HCC-spezifischen Symptomatik sowie möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen. Der EORTC QLQ-HCC18 wird in onkologischen Studien in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30 angewandt und ist hierfür validiert [33, 34].

EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus der Patient:innen. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands dar [35, 36]. Auch für die deutsche Bevölkerung ist der EQ-5D validiert [37].

Der EQ-5D-5L besteht aus der VAS und einem deskriptiven System. Anhand der VAS beurteilen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) [35].

PGIC – Gesundheitszustand

Der PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, das den Behandlungserfolg beurteilt und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand der Patient:innen zulässt. Der PGIC gibt die Einschätzung der Patient:innen hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung an [38].

Der PGIC wurde ergänzend zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 und EQ-5D-5L VAS erhoben.

Patientenrelevanz

Unter einer Antikrebstherapie ist die Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands bei Patient:innen möglich. Dies gilt insbesondere in einem palliativen Setting wie das des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC. Das Erfassen entsprechender Symptome ist daher ein wichtiges Instrument zur Einschätzung sowohl der durch die Therapie erreichten Kontrolle der Symptomatik als auch der therapiebedingten Beeinträchtigungen [39-41]. Direkt

von den Patient:innen berichtete subjektive Veränderungen des Gesundheitszustands und der Lebensqualität basieren auf patientenrelevanten therapeutischen Effekten.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung und Validität

Unerwünschte Ereignisse sind definiert als alle nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands nach oder während der Gabe einer Studienmedikation, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der HIMALAYA-Studie gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* Version 23.1. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand CTCAE (Version 4.03) eingestuft. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung (je nachdem, was zuerst eintrat), auftraten. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der HIMALAYA-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA-SOC und -PT bzw. auf Kategorieebene.

Patientenrelevanz

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß ICH unterstrichen [42, 43]. Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet [18].

PRO-CTCAE

Operationalisierung und Validität

Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek Version 1.0 enthält eine Sammlung aus 124 Fragen/Items, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren. Für jedes Item wird die Häufigkeit, der Schweregrad und/oder die Beeinträchtigung mit fünf Antwortmöglichkeiten oder das Vorhandensein/Fehlen von symptomatischen Toxizitäten mit zwei Antwortmöglichkeiten abgefragt. Der Erfassungszeitraum erstreckt sich dabei auf die letzten

sieben Tage [44]. Der PRO-CTCAE wurde im Hinblick auf Konstruktvalidität, Test-Retest-Reliabilität und Item-Response getestet und validiert [45]. Es wurden unerwünschte Ereignisse ausgewählt, welche als relevant für die Studie, die Krebsart und die Krebsbehandlung eingeschätzt wurden.

Patientenrelevanz

Der PRO-CTCAE-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Erhebung patientenberichteter symptomatischer unerwünschter Ereignisse und erlaubt die Bewertung der symptomatischen Toxizität bei Patient:innen mit Krebserkrankungen in klinischen onkologischen Studien [45-47]. Der Fragebogen stellt eine Ergänzung zum CTCAE-Klassifizierungssystem dar, welches zur standardisierten Einordnung von Nebenwirkungen in der Onkologie genutzt wird [46].

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf dem *Full Analysis Set* (FAS) gemäß *Intention to Treat* (ITT)-Prinzip ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem *Safety Analysis Set* (SAS). Das SAS umfasste alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Darstellung der Analysen

Für Ereigniszeitanalysen wurden als Effektschätzer *Hazard Ratio* (HR) inklusive Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patient:innen mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Für unerwünschte Ereignisse wurden primär Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Detailliertere Angaben zu den verwendeten statistischen Modellen finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.3. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen verwendet, sofern diese berechenbar waren.

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 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.

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.

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.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wurde verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der darauf basierenden Schlussfolgerungen bei einer Variation methodischer Faktoren. Solche Analysen ergeben sich z. B. bezüglich des gewählten statistischen Modells, hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation.

Für das vorliegende Dossier war die Durchführung von Sensitivitätsanalysen für den indirekten Vergleich nicht möglich, da diese Analysen für die IMbrave150-Studie für die relevante Population und den relevanten Datenschnitt nicht publiziert wurden.

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-Regressionsen 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.

Indirekter Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Für indirekte Vergleiche werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt und berichtet. Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen. Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche sind folglich nicht mehr sinnvoll interpretierbar. Aus diesem Grund wird von der Untersuchung weiterer potenzieller Effektmodifikatoren im Rahmen einer Subgruppenanalyse abgesehen.

Direkter Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber Sorafenib (HIMALAYA-Studie)

Für die HIMALAYA-Studie wurden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Da anhand der HIMALAYA-Studie kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), werden Subgruppenanalysen für die HIMALAYA-Studiendaten lediglich ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Potenzielle Effektmodifikationen wurden mittels Interaktionstests ermittelt. Diese wurden gemäß der Dossievorlage anhand der Ergebnisse aus Regressionsanalysen mit entsprechendem Interaktionsterm berechnet. Hierzu wurden nur die Endpunkte analysiert, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3).

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppen betrachtet:

- Alter (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Region (Asien [ohne Japan] versus Rest der Welt [inkl. Japan])
- ECOG-PS (0 versus 1)
- Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes Hepatitis-B-Virus [HBV], bestätigtes Hepatitis-C-Virus [HCV], andere)

Gemäß Dossievorlage sollen, soweit sinnvoll, die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden. Anstelle der Subgruppen Länder und Zentren wurde aufgrund der großen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im CSP präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Für die Subgruppenanalyse nach Alter, Geschlecht, Region, ECOG-PS und Ätiologie der Lebererkrankung wird die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand des Subgruppenmerkmals ECOG-PS charakterisiert.

Generelles Vorgehen bei Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend großer Fallzahl und Anzahl an Patient:innen durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patient:innen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [18]. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert $< 0,05$ kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. In diesem Fall erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen. Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, d. h. es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [18]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test aus einem unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenmerkmal* als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *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.*

Für den Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab liegt keine direkt vergleichende Studie vor (siehe 4.3.1.1). Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. [16]. Nachfolgend wird die Methodik des indirekten Vergleichs beschrieben.

In den indirekten Vergleich wurden die HIMALAYA-Studie und die IMbrave150-Studie eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Bei der HIMALAYA-Studie handelt es sich um eine RCT, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab mit Sorafenib vergleicht. Bei der IMbrave150-Studie handelt es sich um eine RCT, die Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab mit Sorafenib vergleicht. Somit kann anhand dieser Studie ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab mittels Sorafenib als Brückenkomparator durchgeführt werden.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studiendesigns, Interventionen und Patientencharakteristika in den jeweiligen indirekten Vergleichen wurden die Informationen aus den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 herangezogen. Grundsätzlich konnten die identifizierten Studien hinsichtlich Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, sowie

Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich betrachtet werden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2). Bezüglich der Auswahl der herangezogenen Endpunkte wurde ebenfalls auf die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen Rücksicht genommen, die in den Abschnitten zu den Endpunkten beschrieben werden.

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher

Unter Verwendung des direkten Schätzers für den Effekt des zu bewertenden Arzneimittels (Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab) gegenüber Sorafenib (θ_{AC}) und des Effekts der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) gegenüber Sorafenib (θ_{BC}) kann der Effekt von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (θ_{AB}) anhand des Brückenkomparsators (hier: Sorafenib) geschätzt werden als:

$$1. \theta_{AB} = \theta_{AC} - \theta_{BC}$$

Die Varianz des indirekten Schätzers ergibt sich als Summe der Varianzen der direkten Schätzer:

$$2. \text{Var}(\theta_{AB}) = \text{Var}(\theta_{AC}) + \text{Var}(\theta_{BC})$$

Das zugehörige zweiseitige $(1-\alpha)$ -KI lässt sich anhand des $1-\frac{\alpha}{2}$ -Quantils ($Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$) der Standardnormalverteilung berechnen als:

$$3. [\theta_{AB} - Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\theta_{AB})}; \theta_{AB} + Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\theta_{AB})}]$$

In diesem Nutzendossier wird das relative Effektmaß HR betrachtet. Das bedeutet, dass die geschätzten Effekte (θ_{AB} , θ_{AC} und θ_{BC}) in (1), (2) und (3) das logarithmierte HR bezeichnet und sich in (3) ein KI für den jeweiligen logarithmierten Schätzer ergibt. Durch Anwendung der Exponentialfunktion auf die KI-Grenzen aus (3) kann schließlich ein KI für die jeweiligen Schätzer erhalten werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|--|
| HIMALAYA (D419CC00002) | ja | ja | laufend | <p><u>1. Datenschnitt:</u> 02. September 2019 (geplante Interimanalyse 1)</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> 22. Mai 2020 (geplante Interimanalyse 2)</p> <p><u>3. Datenschnitt</u> 27. August 2021 (finale Analyse des Gesamtüberlebens)</p> | <p><u>Arm 1:</u> Durvalumab Monotherapie 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen</p> <p><u>Arm 2:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 75 mg x 4 Dosen i.v. alle 4 Wochen</p> <p><u>Arm 3:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 300 mg i.v. Einmaldosis zu Tag 1 in Zyklus 1 (STRIDE)</p> <p><u>Arm 4:</u> Sorafenib 400 mg oral zweimal täglich</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand vom 01. Februar 2023.

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

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| HIMALAYA (D419CC00002) | Einschlusskriterium E3 bei der Suche nach RCT für einen direkten Vergleich nicht erfüllt: falsche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Studie wird für den indirekten Vergleich herangezogen. |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

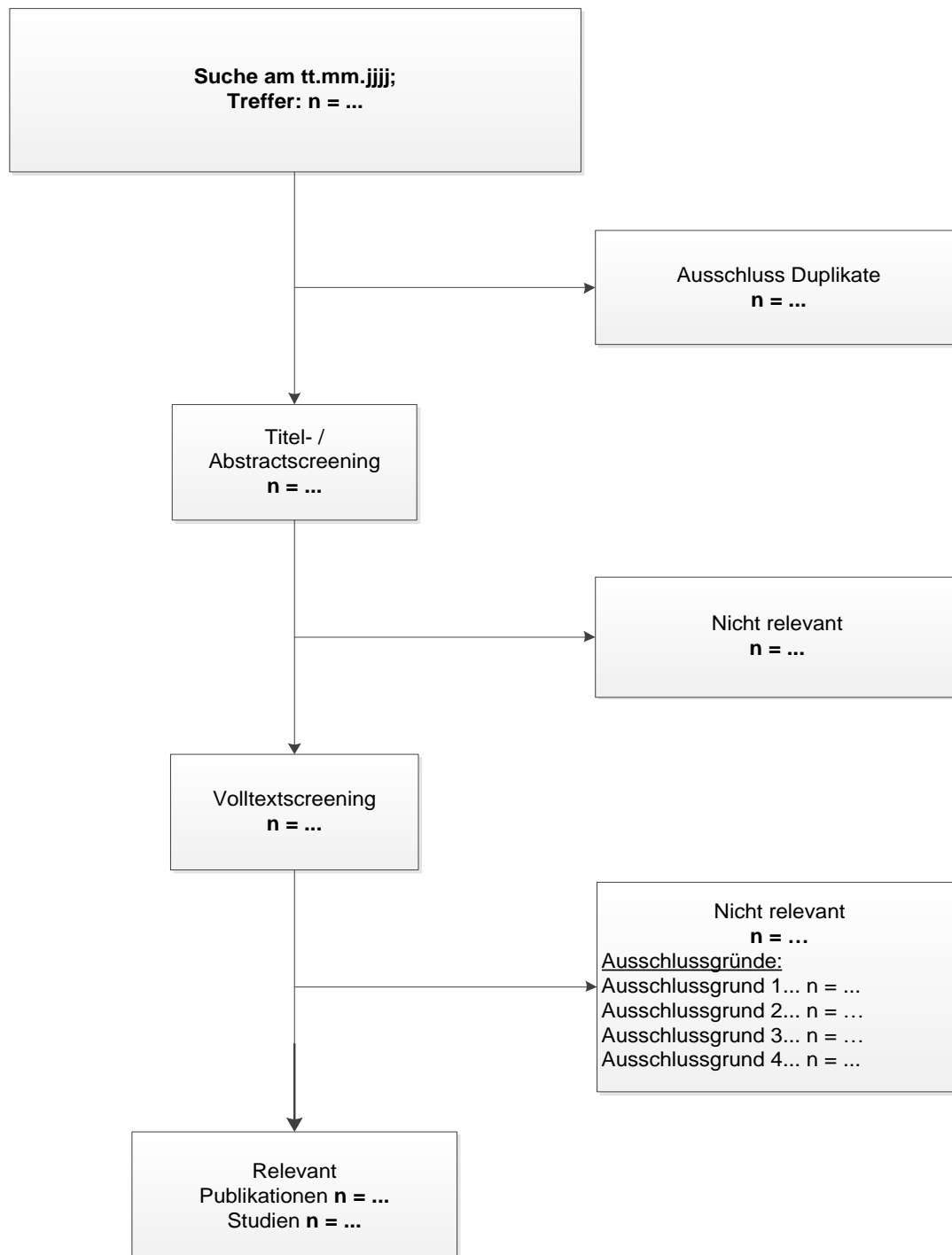


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab wurde am 01. Februar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 1.371 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien

überprüft wurden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel keine relevanten Treffer.

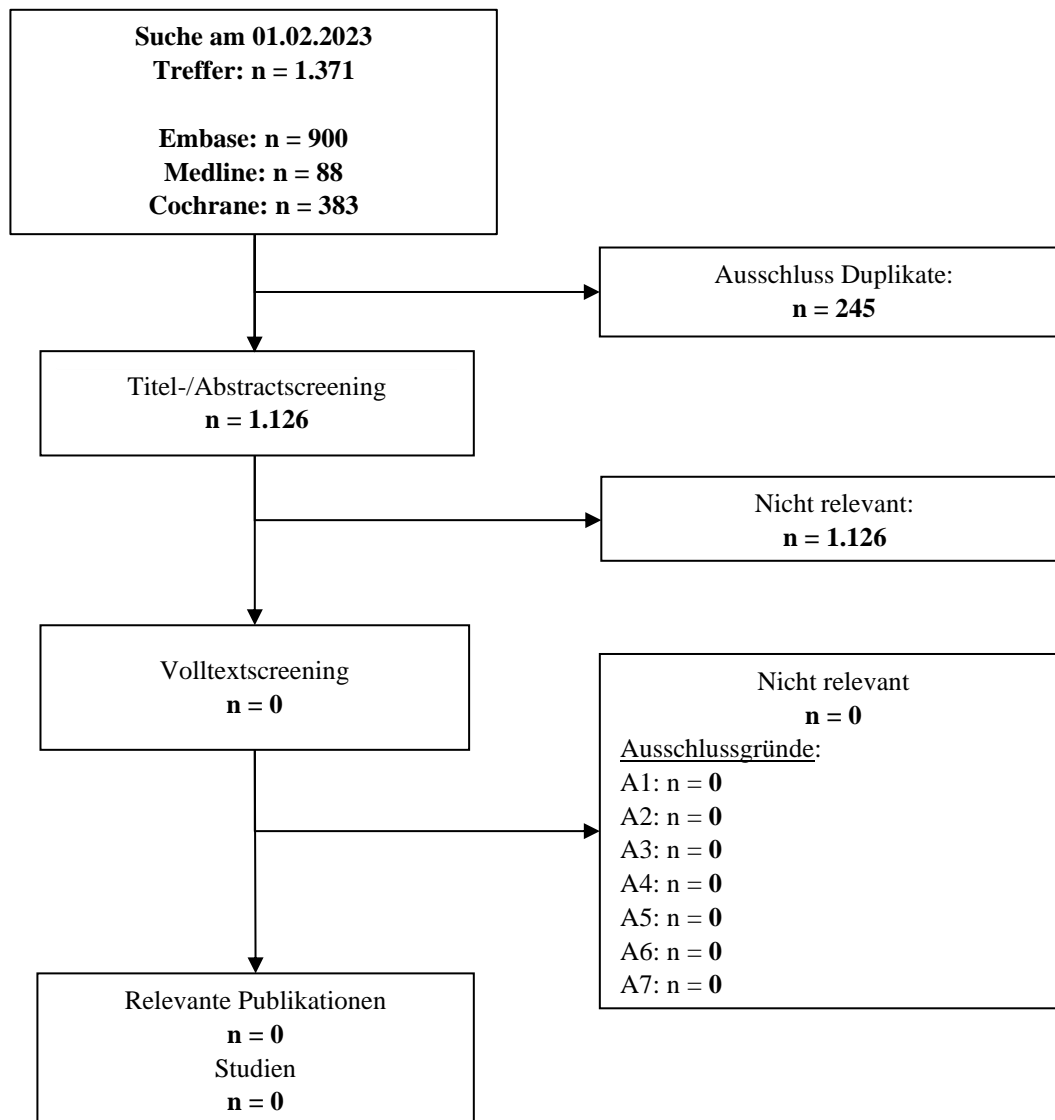


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|--|---|---|--|
| - | - | - | - | - |
| 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Angaben in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 01. Februar 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

| 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) |
|--|--------------------------------|---|---|--|
| - | - | - | - | - |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Da in der Literaturrecherche und bei der Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken keine Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 haben den Stand vom 07. Februar 2023.

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

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|---|--|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---------------|--|---|---|---|--|--|
| | <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | | |
| <Studie 1> | RCT, doppelblind, parallel | Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma | <Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347) | Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1. Juli 2015 (z. B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1. Januar 2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant) | Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004 | FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

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

| Studie | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|------------|---|---|---|
| <Studie 1> | xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid | yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid | Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa |
| | | | |
| | | | |

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

| Studie | N | Alter | Geschlecht | ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig |
|------------|---|---------|------------|--|
| Gruppe | | (Jahre) | w/m (%) | |
| <Studie 1> | | | | |
| <Gruppe 1> | | | | |
| <Gruppe 2> | | | | |
| | | | | |

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.

Nicht zutreffend.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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.

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

Tabelle 4-15: 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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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 Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

¹⁶ unbesetzt

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 Effektmodifikatoren 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.

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 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | <Effektmodifikator-a> | <Effektmodifikator-b> | <Effektmodifikator-c> | <Effektmodifikator-d> |
|---|-------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Studie | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| <Studie 1> | ● | ● | ● | ○ | ○ | ○ |
| <Studie 2> | ● | ● | ○ | n.d. | n.d. | n.d. |
| <Endpunkt 2> | | | | | | |
| ... | | | | | | |
| ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 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 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | <Effektmodifikator-a> | <Effektmodifikator-b> | <Effektmodifikator-c> | <Effektmodifikator-d> |
|---------------------------|---------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Studie | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| <Studie 1> | p=0,345 | p=0,321 | p=0,003 | p=0,041 | p=0,981 | p=0,212 |
| <Studie 2> | p=0,634 | p=0,212 | p<0,001 | k.A. | k.A. | k.A. |
| <Endpunkt 2> | | | | | | |
| ... | | | | | | |
| k.A.: keine Angabe. | | | | | | |

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-20: 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 |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| HIMALAYA (D419CC00002) | ja | ja | laufend | <u>1. Datenschnitt:</u> 02. September 2019 (geplante Interimanalyse 1) <u>2. Datenschnitt:</u> 22. Mai 2020 (geplante Interimanalyse 2) <u>3. Datenschnitt</u> 27. August 2021 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) | <u>Arm 1:</u> Durvalumab Monotherapie 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen <u>Arm 2:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 75 mg x 4 Dosen i.v. alle 4 Wochen <u>Arm 3:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 300 mg i.v. Einmaldosis zu Tag 1 in Zyklus 1 (STRIDE) <u>Arm 4:</u> Sorafenib 400 mg oral zweimal täglich |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand vom 01. Februar 2023.

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

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| - | - |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

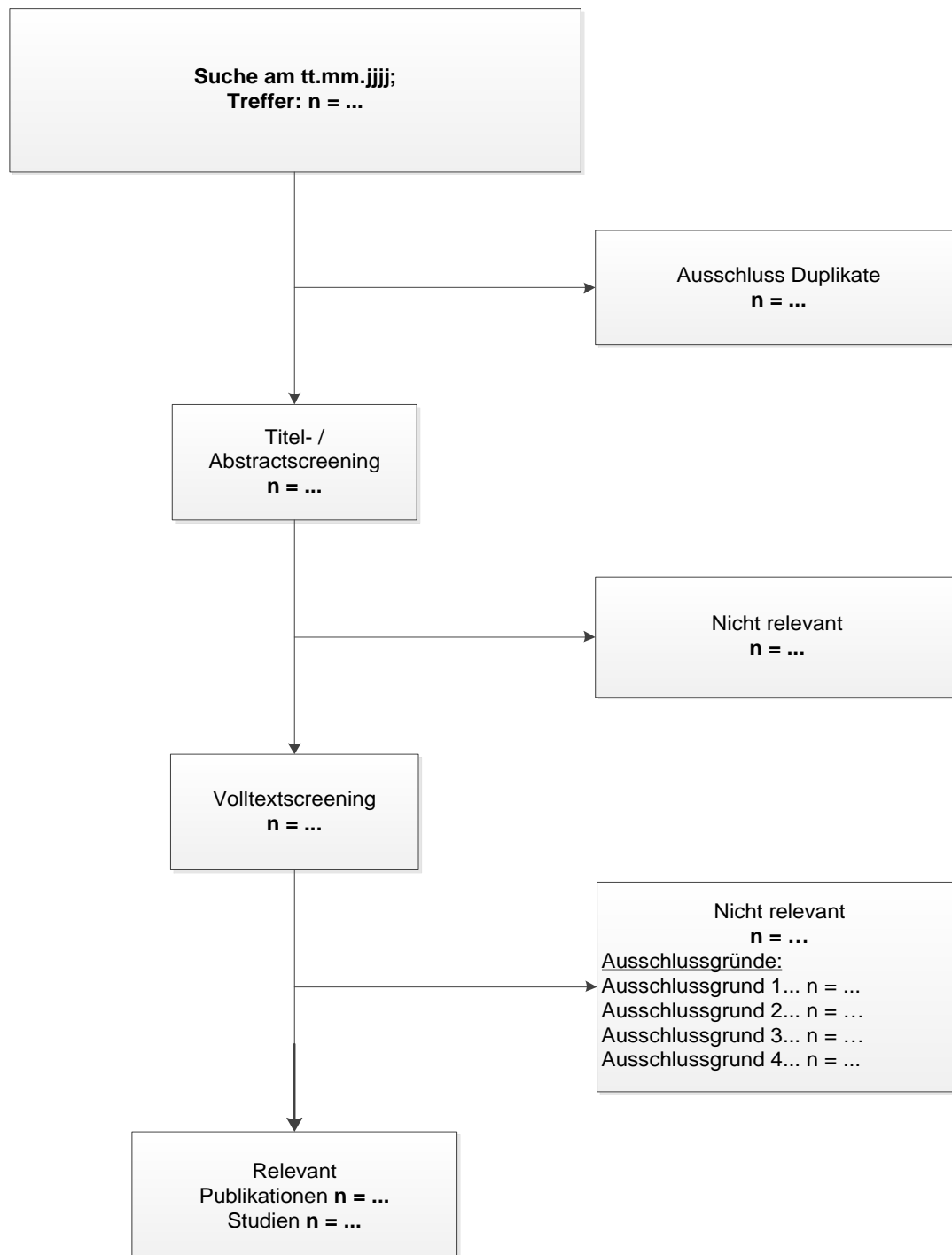


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich wurde am 01. Februar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 1.371 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in

Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel keine relevanten Treffer.

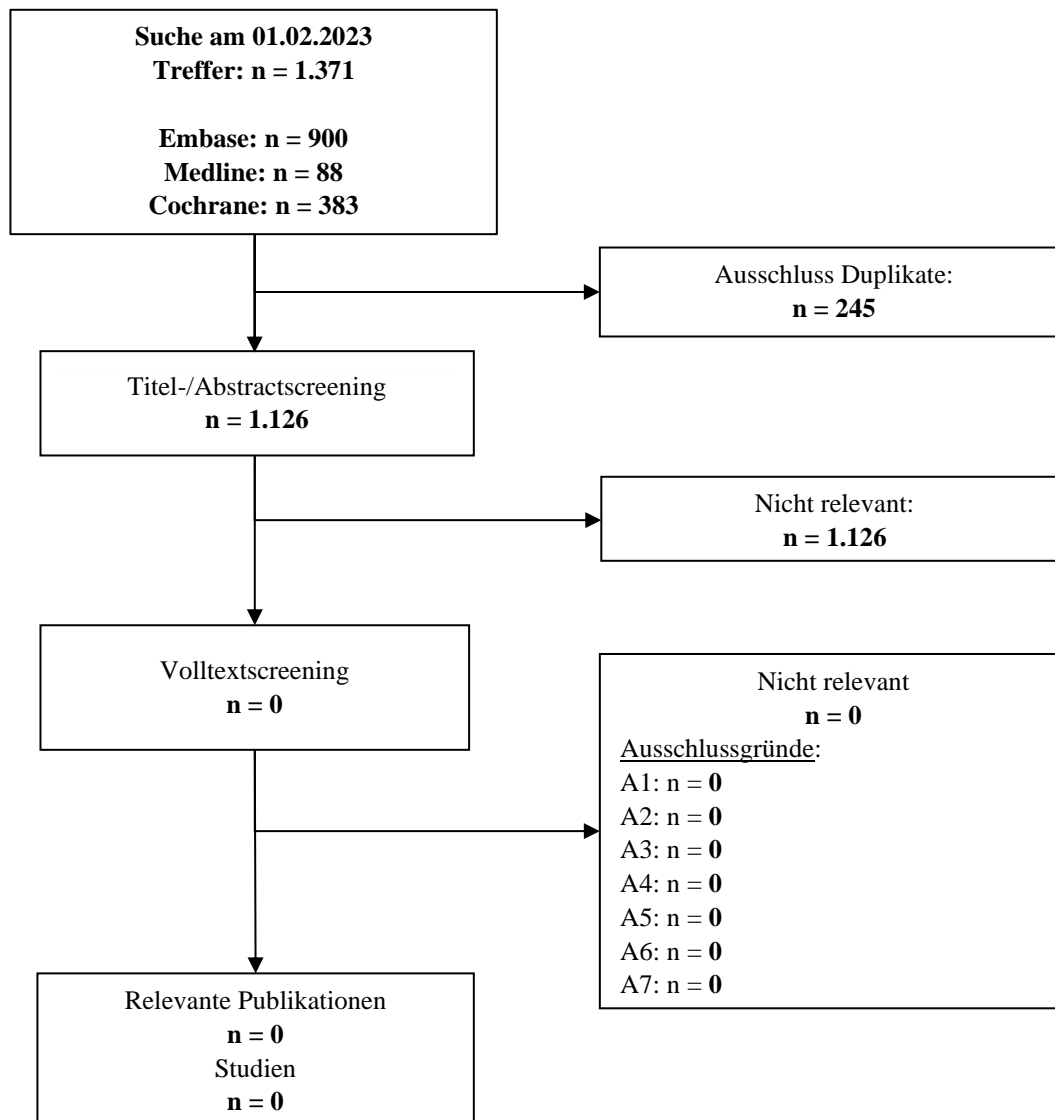


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab und Bevacizumab für den indirekten Vergleich wurde am 01. Februar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 1.252 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Dabei wurden 953 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 11 Publikationen wurden im Volltext

gesichtet. Anhand der Volltexte konnten weitere 4 Publikationen ausgeschlossen werden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab somit für die zweckmäßige Vergleichstherapie 7 relevante Treffer, die alle der IMbrave150-Studie zuzuordnen waren [6, 48-53].

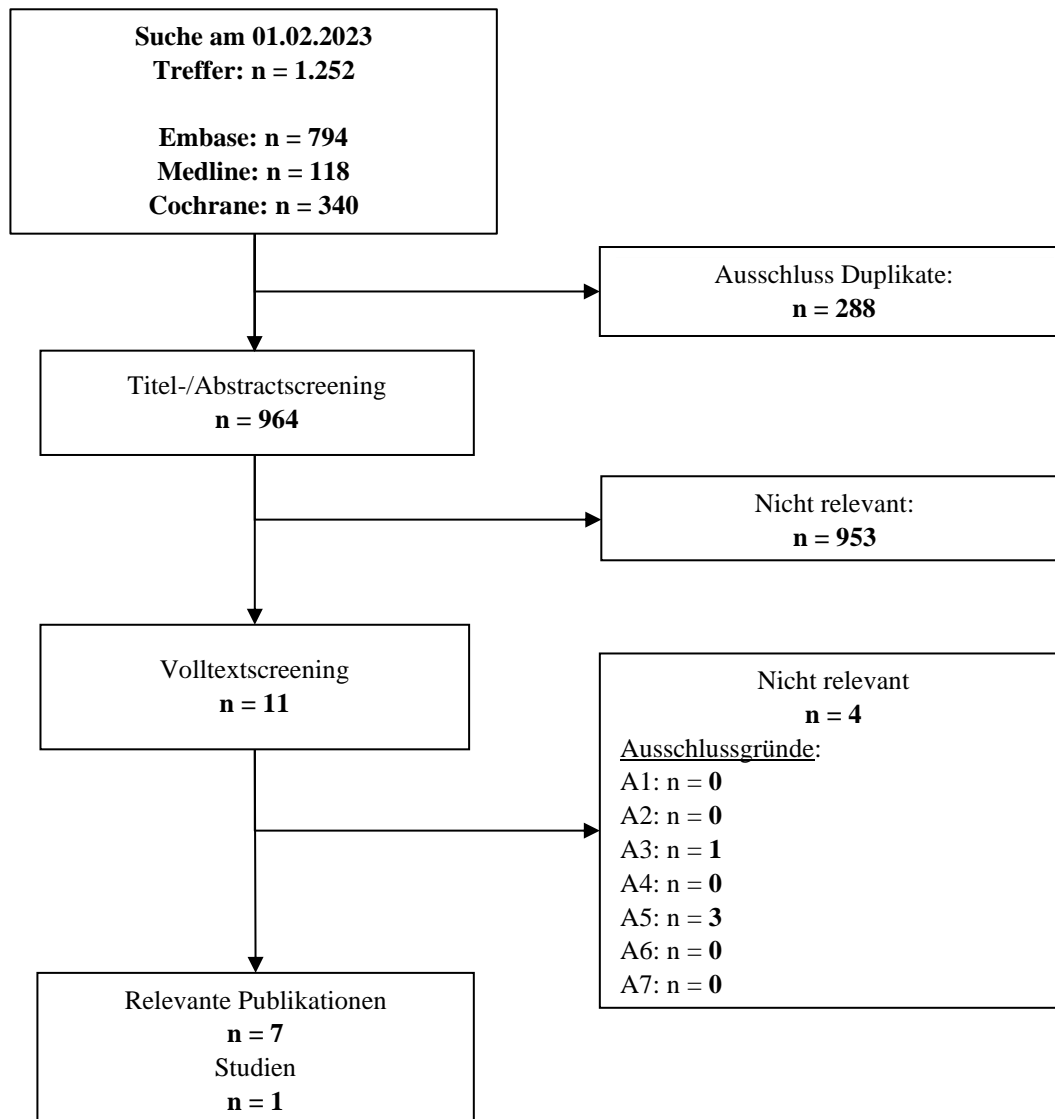


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab und Bevacizumab für den indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|---|---|---|--|
| HIMALAYA (D419CC00002) | Clinicaltrials.gov (NCT03298451) [54] EudraCT (2016-005126-11) [55] WHO-ICTRP (CTRI/2018/01/011353) [56] WHO-ICTRP (2016-005126-11-DE) [57] WHO-ICTRP (2016-005126-11-ES) [58] | ja | nein ^b | laufend |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Das Journal NEJM Evidence, in dem die Publikation zur Studie HIMALAYA von Abou-Alfa et al. 2022 [59] publiziert wurde, war zum Zeitpunkt der Recherchen noch nicht in den Literaturdatenbanken indexiert und wird daher über die bibliografische Literaturrecherche nicht identifiziert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich.

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab für den indirekten Vergleich

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|------------|--|---|---|--|
| IMbrave150 | Clinicaltrials.gov (NCT03434379) [60] EU-CTR (2017-003691-31) [61] WHO-ICTRP (NCT03434379) [62] | nein | ja [6, 48-53] | abgeschlossen |

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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab für den indirekten Vergleich.

Über das Suchportal der EMA sowie über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 07. Februar 2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente zur HIMALAYA- bzw. IMbrave150-Studie identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Angaben in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 haben den Stand vom 01. Februar 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab für den indirekten Vergleich

| 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/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|------------------|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht zutreffend | - | - | - | - |

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-25: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab für den indirekten Vergleich

| 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|------------|--|---|---|--|
| IMbrave150 | Modul 4 IQWiG-Nutzenbewertung Addendum zur Nutzenbewertung [63-65] | nein | ja | ja |

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Studie IMbrave150 wurden relevante Dokumente auf der Internetseite des G-BA identifiziert (Modul 4, IQWiG-Nutzenbewertung, Addendum zur Nutzenbewertung).

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

Die obigen Angaben haben den Stand vom 07. Februar 2023.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche 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 4-26: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 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]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | | | |
| HIMALAYA ^e (D419CC00002) | ja | ja | nein | ja [12, 14] | ja [54-58] | nein ^f |

| 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]) |
| RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | | | | | | |
| IMbrave150 | nein | nein | ja | nein | ja [60-62] | ja [6, 48-53, 63-65] |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die identifizierten Quellen bilden die Patientenpopulation der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem und nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A ab. Es wurden keine Quellen identifiziert, die Daten für die Population der Patient:innen mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B umfassen.</p> <p>f: Das Journal NEJM Evidence, in dem die Publikation zur Studie HIMALAYA von Abou-Alfa et al. 2022 [59] publiziert wurde, war zum Zeitpunkt der Recherchen noch nicht in den Literaturdatenbanken indexiert und wird daher über die bibliografische Literaturrecherche nicht identifiziert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

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.

4.3.2.1.2.1 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 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|----------|--|---|--|--|--|--|
| HIMALAYA | Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, globale, Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 ^a | Erwachsene Patient:innen (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die nicht für eine lokoregionäre Therapie in Frage kamen und keine vorherige systemische Therapie gegen HCC erhalten haben | Durvalumab Monotherapie ^b (n=389) Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) ^c (n=153) STRIDE (n=393) Sorafenib (n=389) | <u>Screening-Phase:</u> 28 Tage <u>Behandlungsdauer:</u> Behandlung mit Durvalumab und Sorafenib: Behandlung bis zur bestätigten Progression, inakzeptabler Toxizität oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt war. Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange der Patient oder die Patientin einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin aufwies. Behandlung mit Tremelimumab ^d (300 mg): Einmalige Dosis in Zyklus 1 an Tag 1 | <u>Ort der Durchführung:</u> 170 Studienzentren in 16 Ländern in Nord- und Lateinamerika, Europa und Asien/Pazifik (Brasilien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Kanada, Südkorea, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Ukraine, USA und Vietnam) <u>Zeitraum der Durchführung:</u> Randomisierung erster Patient oder Patientin: 11. Oktober 2017 Randomisierung letzter Patient oder Patientin: 19. Juni 2019 Studie derzeit noch laufend, | <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben (STRIDE vs. Sorafenib) <u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (Durvalumab Monotherapie vs. Sorafenib), Gesamtüberlebensrate zu 18/24/36 Monaten, progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Progression (TTP), Gesamtansprechrage, bestes objektives Ansprechen (BOR), Krankheitskontrollrate (DCR), Krankheitskontrollrate zu Woche 16/24, Dauer des Ansprechens (DOR), EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18, EQ-5D-5L VAS, |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---------------|------------|---|---|---|---|
| | | | | <p>Behandlung mit Tremelimumab^d (75 mg): alle 4 Wochen für 4 Dosen</p> <p><i>Rechallenge-</i> Behandlung^e: Einmalige Wiederholung der Behandlung mit Tremelimumab unter bestimmten Voraussetzungen</p> <p><u>Follow-up:</u> Patient:innen, die die Behandlung abgebrochen hatten (unabhängig vom Grund), wurden in das <i>Follow-up</i> eingeschlossen.</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> 02. September 2019 (geplante Interimanalyse 1)</p> | <p>voraussichtlich <i>last patient last visit</i> August 2024</p> | <p>PGIC, unerwünschte Ereignisse, PRO-CTCAE</p> |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------------|---|---|--|--|---|---|
| | | | | <u>2. Datenschnitt:</u> 22. Mai 2020 (geplante Interimanalyse 2) <u>3. Datenschnitt</u> 27. August 2021 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) | | |
| IMbrave150 ^f | RCT, offen, parallel, multizentrisch, 2:1-Randomisierung, Phase-III | Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinientherapie | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (n=336) Sorafenib (n=165) | <u>1. Datenschnitt:</u> 29. August 2019: Finale/primäre Analyse progressionsfreies Überleben (306 Ereignisse) und finale/primäre Analyse des Gesamtüberlebens (geplante 1. Interimanalyse des Gesamtüberlebens; 161 Ereignisse) <u>3-Monate-Sicherheits-Update der FDA:</u> 29. November 2019: Sicherheit und Verträglichkeit | <u>Ort der Durchführung:</u> 111 Zentren in 17 Ländern/Regionen (Australien, China, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich) <u>Zeitraum der Durchführung:</u> Beginn 03/2018 – 11/2022 | <u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (IRF-basiert RECIST v.1.1) <u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (IRF-basiert HCC mRECIST; Prüfärzt:innen-basiert RECIST v.1.1), Zeit bis zur Progression, unerwünschte Ereignisse, |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---------------|------------|---|---|--|---|
| | | | | <p><u>2. Datenschnitt:</u> 31. August 2020: Explorative Analyse der Wirksamkeitsendpunkte auf Verlangen der EMA</p> | <p>Randomisierung erster Patient oder Patientin: 15. März 2018 Randomisierung letzter Patient oder Patientin: 30. Januar 2019</p> | <p>progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens (basierend auf Einschätzung der Prüfer:innen) imRECIST) EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18, EQ-5D-5L VAS</p> |
| <p>a: Im Laufe der Studie (Protokoll-Amendment 3) wurde die Rekrutierung des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) gestoppt. Grund hierfür waren die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (Studie D4190C00022), die eine nicht ausreichende Differenzierung des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) im Vergleich zur Durvalumab Monotherapie hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte bei einem ungünstigeren Sicherheitsprofil.</p> <p>b: Der Behandlungsarm Durvalumab Monotherapie ist nicht relevant für diese Nutzenbewertung und wird deshalb nicht im Dossier dargestellt.</p> <p>c: Der Behandlungsarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (Tremelimumab 75 mg) ist nicht relevant für diese Nutzenbewertung und wird deshalb nicht im Dossier dargestellt.</p> <p>d: Die Tremelimumab-Infusion (60 min) erfolgt vor der Durvalumab-Infusion (60 min).</p> <p>e: Eine <i>Rechallenge</i>-Behandlung war nur für die Patient:innen des STRIDE-Arms und des Behandlungsarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) möglich. Für Patient:innen des STRIDE-Arms war eine einmalige <i>Rechallenge</i>-Behandlung mit Tremelimumab (300 mg x 1 Dosis) zusammen mit Durvalumab möglich. Für Patient:innen des Behandlungsarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) war vor Protokollamendment 3 eine <i>Rechallenge</i>-Behandlung mit Tremelimumab (75 mg x 4 Dosen) zusammen mit Durvalumab möglich, nach der Protokolländerung war sowohl eine <i>Rechallenge</i>-Behandlung mit Tremelimumab (300 mg x 1 Dosis) zusammen mit Durvalumab als auch eine <i>Rechallenge</i>-Behandlung mit Tremelimumab (75 mg x 4 Dosen) zusammen mit Durvalumab möglich.</p> <p>f: Quelle: In Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Intervention | Komparator | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|-------------------------|---|---|---|
| HIMALAYA | <p>STRIDE</p> <p><u>Tremelimumab</u> 300 mg × 1 Dosis i.v. zu Tag 1 in Zyklus 1</p> <p>+</p> <p><u>Durvalumab</u> 1.500 mg alle 4 Wochen i.v. zu Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus</p> <p>Während der Kombinations-therapie erfolgt die Verabreichung von Durvalumab direkt nach der Verabreichung von Tremelimumab.</p> | <p>Sorafenib</p> <p><u>Sorafenib</u> 400 mg zweimal täglich oral (Tablette)</p> | <p>Patient:innen durften keine vorherige systemische Therapie gegen HCC erhalten haben.</p> <p>Die Behandlung mit Durvalumab bzw. Sorafenib erfolgte bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität oder bis andere Abbruchkriterien zutrafen. Eine Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange der Patient oder die Patientin einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüffärztin aufwies.</p> <p>Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet^a.</p> <p><u>Rechallenge-Behandlung mit Tremelimumab (300 mg) im STRIDE-Arm:</u></p> <p>Einmalige Wiederholung der Behandlung mit Tremelimumab (300 mg) bei Patient:innen, die die ersten 4 Dosierungs-Zyklen beendeten und während der Durvalumab Monotherapie eine Progression aufwiesen, die aber nach Ansicht des Prüfarztes oder der Prüffärztin von der Behandlung mit Tremelimumab profitierten.</p> <p>Für Patient:innen mit einem Gewicht ≤30 kg war eine gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg für Durvalumab vorgesehen. Für Tremelimumab war hier eine Dosierung von 4 mg/kg vorgesehen.</p> |
| IMbrave150 ^b | <p>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</p> <p><u>Atezolizumab</u> 1.200 mg i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen</p> <p>+</p> <p><u>Bevacizumab</u></p> | <p>Sorafenib</p> <p><u>Sorafenib</u> oral 400 mg zweimal täglich (BID), kontinuierlich</p> | <p><u>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</u></p> <p>Behandlung in 21-tägigen Zyklen: 1.200 mg Atezolizumab und 15 mg/kg Bevacizumab i.v. verabreicht alle 21 Tage an Tag 1.</p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens (bewertet durch Prüfarzt oder Prüffärztin) gemäß RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität. Eine Dosisreduktion war nicht gestattet. Bei</p> |

| Studie | Intervention | Komparator | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|---|------------|---|
| | 15 mg/kg i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen Patient:innen wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus zuerst Atezolizumab verabreicht, gefolgt von Bevacizumab mit einem Abstand von mindestens 5 Minuten. | | bestehendem klinischem Nutzen und dem Auftreten von Toxizität konnte die Gabe von Atezolizumab bzw. Bevacizumab unabhängig voneinander unterbrochen oder dauerhaft beendet werden. <u>Sorafenib</u> Kontinuierliche Behandlung mit 400 mg Sorafenib BID. Die Einnahme erfolgte oral mit Wasser auf nüchternen Magen (mindestens 1 h vor oder 2 h nach einer Mahlzeit). Zwischen beiden täglichen Dosen sollten 12 h liegen. Eine Dosisreduktion entsprechend der Fachinformation war gestattet. |
| <p>a: Patient:innen, die Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) erhielten, stellen eine Ausnahme dar, sind aber nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung.</p> <p>b: Quelle: In Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation der HIMALAYA-Studie – RCT für indirekte Vergleiche

| HIMALAYA-Studie | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| Angaben zur Demografie | | |
| Alter (in Jahren): | | |
| MW (SD) | 63,0 (11,65) | 63,5 (11,12) |
| Median (Min-Max) | 65,0 (22-86) | 64,0 (18-88) |
| Altersgruppen: n (%) | | |
| <65 Jahre | 195 (49,6) | 195 (50,1) |
| ≥65-<75 Jahre | 145 (36,9) | 137 (35,2) |
| ≥75 Jahre | 53 (13,5) | 57 (14,7) |
| Geschlecht: n (%) | | |
| Männlich | 327 (83,2) | 337 (86,6) |
| Weiblich | 66 (16,8) | 52 (13,4) |

| HIMALAYA-Studie | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) |
|---|---------------------------|------------------------------|
| Abstammung: n (%) | | |
| Kaukasisch | 182 (46,3) | 179 (46,0) |
| Schwarz oder afro-amerikanisch | 7 (1,8) | 10 (2,6) |
| Asiatisch | 195 (49,6) | 189 (48,6) |
| Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln | 1 (0,3) | 0 |
| Andere | 7 (1,8) | 5 (1,3) |
| Fehlend | 1 (0,3) | 6 (1,5) |
| Region: n (%) | | |
| Asien (exkl. Japan) | 156 (39,7) | 156 (40,1) |
| Rest der Welt (inkl. Japan) | 237 (60,3) | 233 (59,9) |
| Ethnie: n (%) | | |
| Hispanisch oder Latino | 21 (5,3) | 21 (5,4) |
| Nicht hispanisch oder Latino | 372 (94,7) | 362 (93,1) |
| Fehlend | 0 | 6 (1,5) |
| Patientencharakteristika | | |
| Gewicht zu <i>Baseline</i> (in kg): | | |
| N | 393 | 389 |
| MW (SD) | 71,5 (16,04) | 71,5 (15,65) |
| Median (Min-Max) | 70,0 (41-140) | 69,0 (37-139) |
| Gewichtsgruppe zu <i>Baseline</i> (in kg): n (%) | | |
| <70 | 190 (48,3) | 202 (51,9) |
| ≥70-<90 | 158 (40,2) | 137 (35,2) |
| ≥90 | 45 (11,5) | 50 (12,9) |
| Größe zu <i>Baseline</i> (in cm): | | |
| N | 391 | 385 |
| MW (SD) | 167,8 (8,94) | 168,6 (8,30) |
| Median (Min-Max) | 168,0 (133-202) | 168,0 (143-194) |

| HIMALAYA-Studie | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) |
|---|---------------------------|------------------------------|
| BMI zu Baseline (in kg/m²): | | |
| N | 391 | 385 |
| MW (SD) | 25,3 (4,94) | 25,0 (4,57) |
| Median (Min-Max) | 24,7 (15-45) | 24,5 (15-48) |
| BMI-Kategorie zu Baseline (in kg/m²): n (%) | | |
| Untergewicht (<18,5) | 19 (4,8) | 17 (4,4) |
| Normalgewicht (≥18,5-<25,0) | 188 (47,8) | 195 (50,1) |
| Übergewicht (≥25,0-<30,0) | 128 (32,6) | 125 (32,1) |
| Adipositas (≥30,0) | 56 (14,2) | 48 (12,3) |
| Raucherstatus zu Baseline: n (%) | | |
| Nichtraucher | 156 (39,7) | 162 (41,6) |
| Aktive Raucher | 63 (16,0) | 67 (17,2) |
| Ehemalige Raucher | 174 (44,3) | 159 (40,9) |
| Fehlend | 0 | 1 (0,3) |
| Alkoholkonsum zu Baseline: n (%) | | |
| Keiner | 162 (41,2) | 147 (37,8) |
| Aktuell | 54 (13,7) | 60 (15,4) |
| Früher | 176 (44,8) | 182 (46,8) |
| Fehlend | 1 (0,3) | 0 |
| PD-L1-Expression zu Baseline^a: n (%) | | |
| Positiv | 148 (37,7) | 148 (38,0) |
| Negativ | 189 (48,1) | 181 (46,5) |
| Randomisiert aber nicht behandelt ^b | 4 (1,0) | 15 (3,9) |
| Fehlend ^c | 52 (13,2) | 45 (11,6) |
| ECOG-PS zu Baseline: n (%) | | |
| 0 | 244 (62,1) | 241 (62,0) |
| 1 | 148 (37,7) | 147 (37,8) |
| 2 | 1 (0,3) | 1 (0,3) |

| HIMALAYA-Studie | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) |
|--|---------------------------|------------------------------|
| Child-Pugh-Score zu Baseline: n (%) | | |
| A/5 | 295 (75,1) | 277 (71,2) |
| A/6 | 92 (23,4) | 102 (26,2) |
| B/7 | 4 (1,0) | 10 (2,6) |
| Andere | 2 (0,5) | 0 |
| Krankheitscharakteristika | | |
| Ätiologie der Lebererkrankung zu Screening^d: n (%) | | |
| HBV | 122 (31,0) | 119 (30,6) |
| HCV | 110 (28,0) | 104 (26,7) |
| Andere ^e | 161 (41,0) | 166 (42,7) |
| MVI zu Screening^d: n (%) | | |
| Ja | 103 (26,2) | 100 (25,7) |
| Nein | 290 (73,8) | 289 (74,3) |
| EHS zu Screening: n (%) | | |
| Ja | 209 (53,2) | 203 (52,2) |
| Nein | 182 (46,3) | 185 (47,6) |
| Fehlend | 2 (0,5) | 1 (0,3) |
| MVI und/oder EHS zu Screening: n (%) | | |
| MVI=ja und/oder EHS=ja | 263 (66,9) | 251 (64,5) |
| MVI=nein und EHS=nein | 128 (32,6) | 137 (35,2) |
| AFP zu Screening: n (%) | | |
| <400 ng/ml | 243 (61,8) | 256 (65,8) |
| ≥400 ng/ml | 145 (36,9) | 124 (31,9) |
| Fehlend | 5 (1,3) | 9 (2,3) |
| BCLC-Stadium zu Screening: n (%) | | |
| Stadium B | 77 (19,6) | 66 (17,0) |
| Stadium C | 316 (80,4) | 323 (83,0) |
| Primäre Tumorlokalisation zu Screening: n (%) | | |
| Leber | 393 (100,0) | 389 (100,0) |

| HIMALAYA-Studie | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) |
|--|---------------------------|------------------------------|
| Histologie zu Screening: n (%) | | |
| HCC | 392 (99,7) | 389 (100,0) |
| Andere | 1 (0,3) ^f | 0 |
| Tumor-Grad zu Screening: n (%) | | |
| Gut differenziert (G1) | 73 (18,6) | 70 (18,0) |
| Moderat differenziert (G2) | 148 (37,7) | 130 (33,4) |
| Schlecht differenziert (G3) | 53 (13,5) | 53 (13,6) |
| Undifferenziert (G4) | 8 (2,0) | 7 (1,8) |
| Nicht beurteilbar (GX) | 64 (16,3) | 74 (19,0) |
| <i>High-grade</i> | 0 | 5 (1,3) |
| <i>Low-grade</i> | 0 | 2 (0,5) |
| Fehlend | 47 (12,0) | 48 (12,3) |
| Fibrose Score^g zu Screening: n (%) | | |
| F0 | 121 (30,8) | 115 (29,6) |
| F1 | 113 (28,8) | 101 (26,0) |
| Fehlend | 159 (40,5) | 173 (44,5) |
| Vorbehandlung | | |
| Radiotherapie^h: n (%) | 48 (12,2) | 37 (9,5) |
| Adjuvant | 7 (1,8) | 4 (1,0) |
| Neoadjuvant | 5 (1,3) | 1 (0,3) |
| Palliativ | 21 (5,3) | 25 (6,4) |
| Definitiv | 10 (2,5) | 3 (0,8) |
| Nicht zutreffend | 7 (1,8) | 3 (0,8) |
| Fehlend | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Ablative Therapie: n (%) | 50 (12,7) | 45 (11,6) |
| RFA | 42 (10,7) | 33 (8,5) |
| MWA | 6 (1,5) | 4 (1,0) |
| PEI | 8 (2,0) | 3 (0,8) |
| Andere/nicht spezifiziert | 5 (1,3) | 8 (2,1) |

| HIMALAYA-Studie | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) |
|--|-------------------|----------------------|
| Therapeutische Embolisation: n (%) | 153 (38,9) | 143 (36,8) |
| TACE | 145 (36,9) | 132 (33,9) |
| TARE | 8 (2,0) | 5 (1,3) |
| TAE | 11 (2,8) | 11 (2,8) |
| PVE | 2 (0,5) | 2 (0,5) |
| Andere/nicht spezifiziert | 1 (0,3) | 0 |
| Regionale Chemotherapie: n (%) | 4 (1,0) | 4 (1,0) |
| HCC-bezogene Operation: n (%) | 121 (30,8) | 114 (29,3) |
| <p>Datenschnitt: 27. August 2021 Analysepopulation: FAS a: Das PD-L1-Expressionsniveau basiert auf der Methode der Tumor- und Immunzell-Positivität (TIP) als: PD-L1-positiv (TIP \geq1%) oder PD-L1-negativ (TIP <1%). In der Studienpublikation wird in diesem Zusammenhang die Bezeichnung TAP (<i>Tumor Area Positivity Score</i>) verwendet, inhaltlich gibt es keinen Unterschied. b: Für Patient:innen, die randomisiert, aber nicht behandelt wurden, liegen keine PD-L1-Ergebnisse zu <i>Baseline</i> vor. c: Das Fehlen von PD-L1 kann folgende Gründe haben: <i>Screening</i>-Probe nicht getestet, <i>Screening</i>-Probe nicht auswertbar für TIP-Score oder <i>Screening</i>-Probe nicht vom Studienzentrum bereitgestellt. d: Die Werte für die Stratifizierungsfaktoren, die Ätiologie der Lebererkrankung (HBV vs. HCV vs. andere) und die MVI (ja vs. nein) stammen aus der Pathologie bei <i>Screening</i> (eCRF). e: Keine aktive virale Hepatitis festgestellt. f: Patient oder Patientin wies ein zirrhoses HCC auf. g: Die Erhebung des Fibrose-Scores war vor der Protokollversion 4 nicht erforderlich. h: Patient:innen können unter mehr als einer Vorbehandlungsmodalität erscheinen, wenn sie mehr als eine Vorbehandlung erhalten haben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [12]</p> | | |

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation der IMbrave150-Studie – RCT für indirekte Vergleiche

| IMbrave150-Studie | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (N ^a =375) | Sorafenib (N=183) |
|---------------------------|--|----------------------|
| Demografie | | |
| Alter (in Jahren): | | |
| Median (Min-Max) | 62 (26-88) | 65 (31-87) |

| IMbrave150-Studie | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (N^a=375) | Sorafenib (N=183) |
|---|--|--------------------------|
| Geschlecht: % | | |
| Männlich | 83,7 | 83,1 |
| Weiblich | 16,3 | 16,9 |
| Abstammung: n (%) | | |
| Asiatisch | 227 (60,5) | 114 (62,3) |
| Kaukasisch | 123 (32,8) | 52 (28,4) |
| Andere | 6 (1,6) | 5 (2,7) |
| Unbekannt | 19 (5,1) | 12 (6,6) |
| Region: n (%) | | |
| Asien (ohne Japan) | 172 (45,9) | 86 (47,0) |
| Rest der Welt | 203 (54,1) | 97 (53,0) |
| Patienten- und Krankheitscharakteristika | | |
| ECOG-PS^b zu Baseline: n (%) | | |
| 0 | 234 (62,4) | 112 (61,2) |
| 1 | 141 (37,6) | 71 (38,8) |
| BCLC-Stadium zu Studienbeginn: n (%) | | |
| Stadium A1 | 6 (1,6) | 3 (1,6) |
| Stadium A4 | 4 (1,1) | 3 (1,6) |
| Stadium B | 55 (14,7) | 26 (14,2) |
| Stadium C | 310 (82,7) | 151 (82,5) |
| EHS und MVI zu Studienbeginn: n (%) | | |
| MVI | 141 (37,6) | 78 (42,6) |
| EHS | 239 (63,7) | 106 (57,9) |
| MVI und/oder EHS ^b | 290 (77,3) | 136 (74,3) |
| Child-Pugh-Score: n (%) | | |
| A5 | 268 (71,8) | 137 (74,9) |
| A6 | 103 (27,6) | 46 (25,1) |
| B7 oder B8 | 2 (0,6) | 0 |
| Ätiologie des HCC: n (%) | | |
| HBV | 200 (53,3) | 91 (49,7) |
| HCV | 72 (19,2) | 37 (20,2) |
| Nicht viral | 103 (27,4) | 55 (30,1) |

| IMbrave150-Studie | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (N^a=375) | Sorafenib (N=183) |
|--|--|--------------------------|
| Ursache des HCC^c: n (%) | | |
| HBV | 200 (53,3) | 91 (49,7) |
| HCV | 81 (21,6) | 46 (25,1) |
| Alkohol | 109 (29,1) | 55 (30,1) |
| Unbekannt | 33 (8,8) | 18 (9,8) |
| Andere | 50 (13,3) | 24 (13,1) |
| AFP zu Screening: n (%) | | |
| <400 ng/ml | 231 (61,6) | 112 (61,2) |
| ≥400 ng/ml | 144 (38,4) | 71 (38,8) |
| Vorbehandlung | | |
| Vorherige lokale Therapie des HCC: n (%) | | |
| PEI | 13 (3,5) | 3 (1,6) |
| RFA | 55 (14,7) | 28 (15,3) |
| TAE | 13 (3,5) | 8 (4,4) |
| TACE | 155 (41,3) | 77 (42,1) |
| andere | 28 (7,5) | 17 (9,3) |
| Datenschnitt: Keine Angabe | | |
| Analysepopulation: Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) | | |
| a: Anzahl randomisierter Patient:innen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant | | |
| b: Gemäß Angaben im eCRF | | |
| c: Mehrfachnennung möglich | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |
| Quelle: [63] | | |

Tabelle 4-31: Beobachtungsdauern der HIMALAYA-Studie – RCT für indirekte Vergleiche

| HIMALAYA-Studie Endpunkt | STRIDE | Sorafenib |
|--|---|------------------|
| Behandlungsdauer^a (Monate) | | |
| n | 388 | 374 |
| Median | Durvalumab: 5,5 Tremelimumab: 0,9 | 4,1 |
| Min; Max | Durvalumab: 0,4; 42,7 Tremelimumab: 0,4; 1,8 | 0,1; 38,6 |

| HIMALAYA-Studie Endpunkt | STRIDE | Sorafenib |
|--|-------------|-------------|
| Follow-up (Monate) | | |
| n | 393 | 389 |
| Median | 16,07 | 13,31 |
| Min; Max | 0,46; 42,84 | 0,03; 43,60 |
| Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse^b (Monate) | | |
| n | 388 | 374 |
| Median | 6,69 | 5,55 |
| Min; Max | 0,0; 42,8 | 0,2; 38,6 |
| Datenschnitt: 27. August 2021 Analysepopulation: SAS a: Beinhaltet die gesamte Behandlungsphase (initiale Behandlungsphase und <i>Rechallenge</i> -Behandlung). b: Die Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Ereignisse; Datenschnitt, Therapieabbruch + 90 Tage, Start einer Folgetherapie oder Tod. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [12, 66] | | |

Tabelle 4-32: Beobachtungsdauern der IMbrave150-Studie – RCT für indirekte Vergleiche

| IMbrave150-Studie Endpunkt | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | Sorafenib |
|--|---|----------------|
| Behandlungsdauer (Monate), Datenschnitt 29. August 2019^a | | |
| n | 336 | 165 |
| Median [Q1;Q3] | Atezolizumab: 7,4 [k. A.] Bevacizumab: 6,8 [k. A.] | 2,8 [k. A.] |
| Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate), Datenschnitt 29. August 2019^a | | |
| n | 336 | 165 |
| Median [Q1;Q3] | 8,9 [k. A.] | 8,1 [k. A.] |
| Follow-up (Monate), Datenschnitt 31. August 2020^b | | |
| n | 336 | 165 |
| Median [Min; Max] | 17,6 [0,1; 28,6] | 10,4 [0; 27,9] |
| Analysepopulation: Globale Studienpopulation Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. a: Quelle: [64] b: Quelle: [6] | | |

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.

HIMALAYA-Studie

Studiendesign

Die HIMALAYA-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte, globale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab und Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine systemische Vortherapie für das HCC erhalten haben und nicht für eine lokoregionäre Therapie in Frage kamen. Eingeschlossene Patient:innen mussten ein BCLC-Stadium B oder C aufweisen, sowie *Child-Pugh-Score* Klasse A und einen ECOG-PS von 0 oder 1. Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-E dokumentiert.

Die Patient:innen wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 den folgenden vier Behandlungsarmen zugeteilt:

- **Durvalumab Monotherapie:** Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen
- **Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg):** Tremelimumab 75 mg für 4 Dosen in Kombination mit Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen, danach Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen
- **STRIDE:** Tremelimumab 300 mg für eine Dosis in Kombination mit Durvalumab 1.500 mg, danach Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen
- **Sorafenib:** Sorafenib 400 mg zweimal täglich

Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach MVI (ja, nein), Ätiologie der Lebererkrankung (HBV, HCV, andere) und ECOG-PS (0, 1). Im Laufe der Studie (Protokoll-Amendment 3) wurde die Rekrutierung des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) gestoppt. Grund hierfür waren die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (Studie D4190C00022) [67], die eine nicht ausreichende Differenzierung des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) im Vergleich zur Durvalumab Monotherapie hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte bei einem zugleich ungünstigeren Sicherheitsprofil. Patient:innen des Studienarms Durvalumab in Kombination mit

Tremelimumab (75 mg) der HIMALAYA-Studie konnten daraufhin die zugewiesene Behandlung fortführen, vorausgesetzt, der Prüfarzt oder die Prüferärztin und der Patient oder die Patientin waren sich einig, dass dies im besten Interesse des Patienten oder der Patientin war. Patient:innen dieses Studienarms, die zum Zeitpunkt der Protokolländerungen noch nicht alle Tremelimumab-Dosen erhalten hatten, konnten entweder die Therapie mit Tremelimumab wie vorgesehen beenden oder mit der Durvalumab Monotherapie fortfahren. Nach der Protokolländerung wurden die Patient:innen im Verhältnis von 1:1:1 auf die verbleibenden Studienarme randomisiert.

Im vorliegenden Dossier wurden nur die für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme dargestellt; diese sind STRIDE und Sorafenib.

Im STRIDE-Arm erhielten die Patient:innen 300 mg Tremelimumab als einmalige Dosis zu Zyklus 1 in Kombination mit 1.500 mg Durvalumab, wobei zu Zyklus 1 zuerst die Verabreichung von Tremelimumab und unmittelbar im Anschluss daran (ohne Pause) die Verabreichung von Durvalumab erfolgte. Dem ersten Zyklus anschließend erfolgte eine Durvalumab Monotherapie mit 1.500 mg alle 4 Wochen (zu Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus). Im Sorafenib-Arm erhielten die Patient:innen 400 mg Sorafenib zweimal täglich oral. Durvalumab und Sorafenib wurden dabei bis zur Progression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums verabreicht. Für Patient:innen mit einem Gewicht ≤ 30 kg war eine gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg für Durvalumab bzw. 4 mg/kg für Tremelimumab vorgesehen.

Für Patient:innen des STRIDE-Arms war einmalige Wiederholung der Behandlung mit Tremelimumab (300 mg) möglich (sog. *Rechallenge*-Behandlung), falls die Patient:innen während der Durvalumab Monotherapie eine Progression aufwiesen. Die Patient:innen mussten dafür nach Ansicht des Prüfarztes oder der Prüferärztin von der Behandlung mit Tremelimumab profitieren und die ersten 4 Zyklen beendet haben. Die erneute Tremelimumab-Gabe war nicht vor Zyklus 6 möglich.

Die im Dossier vorliegenden Analysen basieren auf der finalen Analyse vom 27. August 2021.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (STRIDE versus Sorafenib zur Überlegenheit). Sekundäre sowie weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben (Durvalumab Monotherapie versus Sorafenib zur Nicht-Unterlegenheit), das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Progression (ohne Tod), die Gesamtansprechrate, das beste objektive Ansprechen, die Überlebensrate zu 18/24/36 Monaten nach Randomisierung, die Krankheitskontrollrate sowie die Krankheitskontrollrate zu Woche 16/24, die Dauer des Ansprechens, Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Die HIMALAYA-Studie wurde in 16 Ländern und in 170 Zentren durchgeführt. Der erste Patient oder Patientin wurde am 11. Oktober 2017 randomisiert, der letzte Patient oder Patientin wurde am 19. Juni 2019 randomisiert. Die Studie ist noch laufend.

Insgesamt wurden 1.324 Patient:innen in die vier Studienarme randomisiert. 393 Patient:innen wurden in den STRIDE-Arm, 389 Patient:innen in den Durvalumab Monotherapie-Arm, 153 Patient:innen in den Kombinationsarm aus Durvalumab mit Tremelimumab (75 mg) und 389 Patient:innen in den Sorafenib-Arm randomisiert. Im STRIDE-Arm erhielten 4 Patient:innen (1,0%), im Durvalumab Monotherapie-Arm erhielten 3 Patient:innen (0,8%) und im Sorafenib-Arm erhielten 15 Patient:innen (3,9%) keine Behandlung.

Eine separate China-Kohorte wurde für die HIMALAYA-Studie geplant. Sobald die globale Rekrutierung abgeschlossen war, wurde die Rekrutierung für eine Erweiterungskohorte in China fortgesetzt, bis insgesamt 180 chinesische Patient:innen randomisiert wurden. Patient:innen aus China, die in die globale Studie und die China-Erweiterungskohorte aufgenommen wurden, wurden in der China-Kohorte erfasst. Die Einzelheiten der China-Kohorte wurden in einem China-spezifischem Amendment des CSP und in einem SAP dargelegt. Ergebnisse für die China-Kohorte liegen derzeit noch nicht vor. Daher wird die China-Kohorte im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Studienpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 27. August 2021 haben die meisten Patient:innen die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen; 88,7% der Patient:innen im STRIDE-Arm und 94,4% Patient:innen im Sorafenib-Arm. Die häufigsten genannten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren in beiden Behandlungsarmen die objektive Progression der Erkrankung (47,0% bzw. 45,5%), subjektive Progression der Erkrankung (15,7% bzw. 17,6%) sowie unerwünschte Ereignisse (13,4% bzw. 16,8%). Andere Gründe für den Abbruch der Behandlung waren in den Behandlungsgruppen ähnlich.

Gründe für die Beendigung der Studie waren im STRIDE-Arm und im Sorafenib-Arm Tod (66,2% bzw. 72,0%), *Lost to follow-up* (0,3% bzw. 1,8%), Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten oder die Patientin (1,8% bzw. 5,1%) oder andere Gründe (31,8% bzw. 21,1%). Andere Gründe waren vorwiegend das Abschließen der finalen Analyse, worin Patient:innen beschrieben waren, die zum Zeitpunkt der finalen Analyse am Leben waren oder eine aktive Weiterbehandlung mit der Studienmedikation zum Zeitpunkt der finalen Analyse erhalten haben.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 27. August 2021 waren noch 31,8% der Patient:innen im STRIDE-Arm und 20,6% der Patient:innen im Sorafenib-Arm nachweislich am Leben und beendeten die Studie gemäß elektronischem Patientenfragebogen (*Electronic Case Report Form*, eCRF) zum Zeitpunkt der finalen Analyse. Im STRIDE-Arm erhielten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts mit 44 Patient:innen (11,3%) etwa noch doppelt so viele Patient:innen als im Sorafenib-Arm (21 Patient:innen [5,6%]) die Studienmedikation. Grund hierfür war, dass die Patient:innen diese so lange weiter erhalten konnten, wie sie und ihr Arzt oder ihre Ärztin der Meinung waren, dass sie einen klinischen Nutzen haben, sofern sie zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts weiterhin von der ihnen zugewiesenen Behandlung profitierten. Die Sammlung von Langzeit-*Follow-up*-Daten war für ca. 3 Jahre vorgesehen. Es wurde empfohlen, dass die Patient:innen die geplanten Visiten vor Ort fortsetzen und die

Prüfärzt:innen die Laborergebnisse zur Sicherheit der Patient:innen während der Behandlung überwachen, um unerwünschte Ereignisse zu kontrollieren.

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, Ethnie, waren die Behandlungsarme vergleichbar. Das mittlere Alter im STRIDE-Arm lag bei 63,0 Jahren und im Sorafenib-Arm bei 63,5 Jahren. In beiden Behandlungsarmen war die überwiegende Mehrheit der Patient:innen männlich: im STRIDE-Arm 83,2% der Patient:innen und im Sorafenib-Arm 86,6% der Patient:innen. Zudem waren etwa 46% der Patient:innen kaukasischer Abstammung und nahezu alle Patient:innen nicht hispanisch oder Latino (STRIDE: 94,7% und Sorafenib: 93,1%).

Hinsichtlich weiterer Patientencharakteristika wie BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, PD-L1-Expression und *Child-Pugh-Score* waren die Behandlungsarme ebenfalls ausgeglichen. Bei mehr als der Hälfte der Patient:innen handelte es sich um ehemalige oder aktive Raucher:innen (STRIDE: 60,3% und Sorafenib: 58,1%). Im STRIDE-Arm waren 37,7% der Patient:innen PD-L1-positiv und im Sorafenib-Arm 38,0%. Im STRIDE-Arm wiesen 37,7% der Patient:innen zu *Baseline* einen ECOG-PS von 1 auf, im Sorafenib-Arm waren es 37,8%. Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen wies einen *Child-Pugh-Score* Klasse A zu *Baseline* auf (STRIDE: 98,5%, Sorafenib: 97,4%).

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Ätiologie der Lebererkrankung wurde in den Behandlungsarmen zu knapp einem Drittel auf eine HBV-Infektion (STRIDE: 31,0%; Sorafenib: 30,6%) und in gut einem Viertel auf eine HCV-Infektion (STRIDE: 28,0%; Sorafenib: 26,7%) zurückgeführt. Bei allen Patient:innen konnte ein Primärtumor in der Leber nachgewiesen werden. Im Sorafenib-Arm lag bei 100% der Patient:innen ein HCC vor, im STRIDE-Arm wies ein Patient oder eine Patientin ein zirrhöses HCC auf. Bei *Screening* wurde in beiden Behandlungsarmen bei etwas mehr als der Hälfte der Patient:innen ein EHS beobachtet (STRIDE: 53,2%; Sorafenib: 52,2%), eine MVI zeigte jeweils ca. ein Viertel der Patient:innen (STRIDE: 26,2%; Sorafenib: 25,7%). AFP-Werte von <400 ng/ml wiesen im STRIDE-Arm 61,8% und im Sorafenib-Arm 65,8% der Patient:innen auf. Ein BCLC-Stadium der Kategorie C lag bei 80,4% der Patient:innen im STRIDE-Arm vor und bei 83,0% der Patient:innen im Sorafenib-Arm.

Auch die Vorbehandlung von Patient:innen mit Radiotherapie war in den Behandlungsarmen ausgeglichen (STRIDE: 12,2%; Sorafenib: 9,5%). Ablative Therapien zur Vorbehandlung erhielten in den beiden Behandlungsarmen etwa gleich viele Patient:innen (STRIDE: 12,7%; Sorafenib 11,6%), jeweils ein Großteil davon hatte eine Radiofrequenzablation (RFA). Vorbehandelt mittels therapeutischer Embolisation waren im STRIDE-Arm 38,9% und im Sorafenib-Arm 36,8% der Patient:innen, wobei jeweils ein Großteil mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) behandelt wurde. Die Vorbehandlung von Patient:innen sowohl mit regionaler Chemotherapie (STRIDE: 1,0%; Sorafenib: 1,0%) als auch mit einer HCC-bezogenen Operation (STRIDE: 30,8%; Sorafenib: 29,3%) zeigten zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede.

Beobachtungsdauer

Die mediane *Follow-up*-Dauer betrug im STRIDE-Arm 16,07 Monate, im Sorafenib-Arm betrug sie 13,31 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug im STRIDE-Arm 6,69 Monate, im Sorafenib-Arm betrug sie 5,55 Monate.

IMbrave150-Studie

Die Beschreibung des Designs der IMbrave150-Studie wurde auf Basis des Modul 4 der frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab sowie der IQWiG-Nutzenbewertung erstellt [64, 65].

Studiendesign

Die IMbrave150-Studie ist eine zweiarmige, offene, randomisierte und multizentrische internationale Phase-III-Studie. Primäres Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinientherapie. Die Studienteilnehmer:innen durften zuvor noch keine systemische Behandlung gegen das HCC erhalten haben. Eingeschlossene Patient:innen mussten weiterhin einen ECOG-PS von 0 oder 1 und einen *Child-Pugh-Score* Klasse A vorweisen. Sofern Patient:innen zuvor eine lokale Therapie (RFA, TACE etc.) erhalten hatten, musste gewährleistet sein, dass es sich dabei nicht um eine Behandlung der gegenwärtigen Zielläsion handelte bzw. die Zielläsion daraufhin progredient (RECIST v1.1) verlief. Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-E dokumentiert.

Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte in der globalen Studie im Verhältnis 2:1 bei Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (336 Patient:innen) zu Sorafenib (165 Patient:innen). Hierbei wurde eine Stratifizierung nach geografischer Region (Asien exkl. Japan versus Rest der Welt), EHS und/oder MVI (vorhanden versus nicht vorhanden), AFP bei *Screening* (<400 ng/ml versus \geq 400 ng/ml) und ECOG-PS zu Studienbeginn (0 versus 1) vorgenommen. Das *Screening* zum Einschluss in die Studie umfasste 725 Patient:innen. 224 Patient:innen wurden dabei ausgeschlossen, dies mehrheitlich aufgrund inadäquater hämatologischer und Organfunktion, Vorliegen einer anderen *Child-Pugh-Score* Klasse oder Rücknahme der Einverständniserklärung des Patienten oder der Patientin. Insgesamt wurden 501 Patient:innen aus 17 Ländern und 111 Zentren in die Studie randomisiert: 336 Patient:innen in den Kombinationsarm aus Atezolizumab und Bevacizumab und 165 Patient:innen in den Sorafenib-Arm. Der erste Patient oder Patientin wurde am 15. März 2018 randomisiert, der oder die letzte am 30. Januar 2019.

Darüber hinaus plante der pharmazeutischer Unternehmer (pU), um für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Zulassung in China zu unterstützen, insgesamt etwa 135 Patient:innen vom chinesischen Festland einzuschließen. Da nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase weniger als 135 Patient:innen (78 Patient:innen) vom chinesischen Festland eingeschlossen waren, wurden in einer erweiterten Einschlussphase in China zusätzliche chinesische Patient:innen im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert, um insgesamt etwa 135 Patient:innen für eine chinesische Subgruppe

einzuschließen. Diese China-Erweiterungskohorte umfasst alle auf dem chinesischen Festland (d. h. sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch in der erweiterten chinesischen Einschlussphase) sowie die in Taiwan und Hongkong eingeschlossenen Patient:innen.

In die globale Studie wurden insgesamt 501 Patient:innen eingeschlossen:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab: 336 Patient:innen
- Sorafenib: 165 Patient:innen

In die China-Erweiterungskohorte wurden 194 Patient:innen eingeschlossen:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab: 133 Patient:innen
- Sorafenib: 61 Patient:innen

137 Patient:innen (78 vom chinesischen Festland, 18 aus Hongkong und 41 aus Taiwan) wurden sowohl in der globalen Studienpopulation als auch in der China-Erweiterungskohorte eingeschlossen und ausgewertet. 57 zusätzliche Patient:innen wurden nur in der China-Erweiterungskohorte ausgewertet.

Für den indirekten Vergleich wird für die IMbrave150-Studie die Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) herangezogen (siehe Abschnitt zu Verfügbare Datenschnitte).

Die Patient:innen erhielten in der IMbrave150-Studie in einem 21-Tage-Zyklus am Tag 1 jeweils 1.200 mg Atezolizumab und 15 mg/kg Bevacizumab. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder inakzeptabler Toxizität. Patient:innen, die nach RECIST v1.1 eine Progression der Erkrankung aufwiesen, konnten unter bestimmten Voraussetzungen dennoch weiter behandelt werden. Bei bestehendem klinischem Nutzen und dem Auftreten von Toxizität konnte die Gabe von Atezolizumab bzw. Bevacizumab unabhängig voneinander unterbrochen oder dauerhaft beendet werden. Sorafenib wurde kontinuierlich zweimal täglich mit einem Abstand von 12 Stunden in einer Dosierung von 400 mg oral auf nüchternen Magen eingenommen. Dosismodifikationen sind dabei entsprechend der Fachinformation von Sorafenib zulässig.

Primäres Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib anhand der ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (basiert auf unabhängiger Bewertungsinstanz (*Independent Review Facility, IRF*), gemäß RECIST v1.1).

Studienpopulation

Der pU legte in Modul 4 A seines Dossiers zur Nutzenbewertung für die IMbrave150-Studie lediglich Angaben getrennt für die globale Kohorte (N=501) und die Kohorte in China (N=194) vor und keine Angaben zu den Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation (N=558). Diese Angaben wurden vom pU in seiner Stellungnahme nachgereicht [63].

Die Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation sind zwischen den beiden Studienarmen, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bzw. Sorafenib, weitgehend ausgeglichen. Die Patient:innen waren im Median 62 bzw. 65 Jahre alt, mehrheitlich männlich und zu etwa 60% asiatischer Abstammung. Einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 wiesen 62% bzw. 61% der Patient:innen auf. Über 80% der eingeschlossenen Patient:innen in beiden Studienarmen befanden sich dabei im BCLC-Stadium C.

In Bezug auf die Ätiologie des HCC lag diesem in beiden Studienarmen hauptsächlich eine Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus zugrunde. Bei etwa 27 bzw. 30% der Patient:innen war das HCC in einer nicht viralen Ätiologie begründet. Bei den Angaben zum Charakteristikum „Ursache des HCC“ konnte es zu Mehrfachzählungen kommen. Daher lässt sich aus diesen Angaben nicht abschätzen, wie viele Patient:innen zu einer viralen Ätiologie (Hepatitis B oder C) zusätzlich nicht virale Risikofaktoren hatten.

Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen für die gesamte Studienpopulation nicht vor.

Beobachtungsdauer

Für die Gesamtpopulation lagen keine Beobachtungsdauern vor. Die mediane Behandlungsdauer für die Globale Studienpopulation zum Datenschnitt am 29. August 2019 betrug 7,4 Monate für Atezolizumab, 6,8 Monate für Bevacizumab und 2,8 Monate für Sorafenib. Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug im Median 8,9 Monate für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 8,1 Monate für Sorafenib. Zum Datenschnitt am 31. August 2020 betrug das mediane *Follow-up* für die Globale Studienpopulation 17,6 Monate für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 10,4 Monate für Sorafenib.

Eignung der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie für den adjustierten indirekten Vergleich

Studiendesign

Beide Studien weisen dasselbe Studiendesign auf: RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase-III, international und wurden in einem vergleichbaren Zeitraum durchgeführt. Start der HIMALAYA-Studie war Oktober 2017, die IMbrave150-Studie startete ab März 2018.

Tabelle 4-33: Wichtigste Ein- bzw. Ausschlusskriterien der HIMALAYA- und der IMbrave150-Studie

| HIMALAYA | IMbrave150 |
|---|--|
| Einschlusskriterien | |
| Alter \geq 18 Jahre | Alter \geq 18 Jahre |
| Bestätigtes nicht resezierbares HCC auf der Grundlage histopathologischer Befunde von Tumorgewebe | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes und/oder nicht resezierbares HCC mit Bestätigung der Diagnose durch Histologie/Zytologie oder klinisch gemäß den Kriterien der AASLD bei zirrhotischen |

| HIMALAYA | IMbrave150 |
|---|---|
| | Patient:innen. Bei Patient:innen ohne Zirrhose war eine histologische Bestätigung der Diagnose erforderlich. |
| Keine vorherige systemische Therapie gegen HCC | Keine vorherige systemische Therapie (einschließlich Studienmedikationen) gegen HCC. Eine vorherige Anwendung pflanzlicher Therapien/traditioneller chinesischer Medizin mit im Anwendungsgebiet ausgewiesener Aktivität gegen Krebs war erlaubt, wenn die Medikation vor der Randomisierung abgesetzt wurde. |
| Nicht geeignet für eine lokoregionäre Therapie bei nicht resezierbarem HCC. Bei Patient:innen, bei denen nach einer lokoregionären Therapie des HCC eine Progression aufgetreten ist, muss die lokoregionäre Therapie ≥ 28 Tage vor dem <i>Baseline Scan</i> für die aktuelle Studie abgeschlossen worden sein. | Patient:innen waren geeignet, sofern die Zielläsion(en) vorher nicht mit einer lokalen Therapie behandelt worden war(en) oder im Umfeld der Lokalthherapie inzwischen eine Progression gemäß RECIST v1.1. aufwies(en). |
| Mindestens eine messbare, zuvor nicht bestrahlte, Läsion, deren längster Durchmesser zu Baseline mit CT oder MRT genau ≥ 10 mm gemessen werden konnte (ausgenommen Lymphknoten, deren kurze Achse ≥ 15 mm betragen muss) und die für genaue wiederholte Messungen gemäß den RECIST 1.1-Leitlinien geeignet ist. | Mindestens eine gemäß RECIST v1.1 messbare unbehandelte Läsion |
| BCLC-Stadium B (nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet) oder Stadium C | Keine Restriktion in den Einschlusskriterien. Gemäß <i>Baseline</i> -Charakteristika sind allerdings sowohl im Interventions- als auch Komparator-Arm mehr mindestens 97% der Patient:innen BCLC-Stadium B oder C. |
| <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A | <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A |
| ECOG-PS von 0 vs. 1 | ECOG-PS von 0 vs. 1 |
| <p>Sowohl Patient:innen mit HBV, HCV als auch nicht viraler Ätiologie wurden in die Studie eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit einer HBV-Infektion müssen vor der Aufnahme in die Studie mit einer antiviralen Therapie behandelt werden, um eine angemessene virale Suppression (HBV-DNA ≤ 2.000 IU/ml) zu gewährleisten. • Patient:innen mit HCV-Infektion: Bestätigte HCV-Diagnose, gekennzeichnet durch das Vorhandensein von nachweisbarer HCV-RNA oder Anti-HCV-Antikörpern bei der Aufnahme in die Studie (die Behandlung dieser Krankheit erfolgte gemäß der lokalen institutionellen Praxis). | <p>Sowohl Patient:innen mit HBV, HCV als auch nicht viraler Ätiologie wurden in die Studie eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierter virologischer Status bezüglich Hepatitis, beim <i>Screening</i> durch serologische HBV- und HCV-Tests bestätigt. Für Patient:innen mit aktiver Hepatitis B: HBV-DNA < 500 IU/ml, ermittelt innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation, Behandlung der Hepatitis B (nach lokalem Behandlungsstandard, z. B. Entecavir) seit mindestens 14 Tagen vor Studieneintritt und Bereitschaft, die Behandlung für die Dauer der Studie fortzusetzen. |

| HIMALAYA | IMbrave150 |
|--|--|
| Ausschlusskriterien | |
| <ul style="list-style-type: none"> Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie in den letzten 12 Monaten oder Bedarf an Medikamenten zur Vorbeugung oder Kontrolle der Enzephalopathie (z. B. keine Lactulose, Rifaximin usw., wenn sie zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie eingesetzt werden). | <ul style="list-style-type: none"> Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie |
| <ul style="list-style-type: none"> Aktive oder frühere dokumentierte GI-Blutungen (z. B. Ösophagusvarizen oder Ulkusblutungen) innerhalb von 12 Monaten. Bei Patient:innen mit einer Vorgeschichte von GI-Blutungen von mehr als 12 Monaten oder bei Patient:innen, die vom Prüfarzt oder von der Prüfarztin als Hochrisikopatient:innen für Ösophagusvarizen eingestuft wurden, war eine adäquate endoskopische Therapie gemäß den institutionellen Standards erforderlich. | <ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit unbehandelten oder unvollständig behandelten ösophagealen und/oder gastrischen Varizen mit Blutung oder hohem Risiko zu bluten. Patient:innen müssen sich einer Ösophagogastroduodenoskopie (EGD, Esophagogastroduodenoscopy) unterziehen und Varizen aller Größen (klein bis groß) müssen bewertet und vor der Studienaufnahme nach lokalem Standard behandelt werden. Patient:innen, die innerhalb von 6 Monaten vor dem Beginn der Studienmedikation eine EGD hatten, brauchten sie nicht zu wiederholen. Blutungsereignis aufgrund ösophagealer und/oder gastrischer Varizen innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung |
| <ul style="list-style-type: none"> Klinisch bedeutsamer Aszites, definiert als Aszites, der eine nicht pharmakologische Intervention (z. B. Parazentese) zur Aufrechterhaltung der symptomatischen Kontrolle erfordert, innerhalb von 6 Monaten vor der ersten geplanten Dosis. Patient:innen, die seit ≥ 2 Monaten stabile Dosen von Diuretika gegen Aszites erhalten, sind teilnahmeberechtigt. | <ul style="list-style-type: none"> Moderate oder schwere Aszites |
| <ul style="list-style-type: none"> Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression in der Vorgeschichte oder aktuell. Bei Patient:innen, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings der Verdacht auf Hirnmetastasen besteht, sollte vor Studienbeginn eine MRT (bevorzugt) oder CT des Gehirns, jeweils vorzugsweise mit intravenösem Kontrastmittel, durchgeführt werden. | <ul style="list-style-type: none"> Symptomatische, unbehandelte oder aktiv fortschreitende Metastasen des ZNS Asymptomatische Patient:innen mit behandelten ZNS-Läsionen können eingeschlossen werden, sofern spezifische Kriterien erfüllt sind. Asymptomatische Patient:innen mit während des Screenings neudetektierten ZNS-Metastasen dürfen nach einer Radiotherapie oder einem chirurgischen Eingriff an der Studie teilnehmen, ohne den Hirnscan des Screenings wiederholen zu müssen. |
| <ul style="list-style-type: none"> Koinfektion mit HBV und HCV oder HBV und HDV | <ul style="list-style-type: none"> Koinfektion mit HBV und HCV. Patient:innen mit einer HCV-Infektion in der Vorgeschichte, die jedoch mittels PCR negativ auf HCV-RNA getestet werden, sind als nicht mit HCV infiziert einzustufen. |

| HIMALAYA | IMbrave150 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose (klinische Bewertung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Röntgenbefund sowie Tuberkulosestest entsprechend der lokalen Praxis) oder HIV (positive HIV1/2 Antikörper) | <ul style="list-style-type: none"> Aktive Tuberkulose Positiver HIV-Test bei <i>Screening</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Bekanntes fibrolamelläres HCC, sarkomatoides HCC oder gemischtes Cholangiokarzinom und HCC | <ul style="list-style-type: none"> Bekanntes fibrolamelläres HCC, sarkomatoides HCC oder gemischtes Cholangiokarzinom und HCC |
| <ul style="list-style-type: none"> Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation (z. B. Lebertransplantation) | <ul style="list-style-type: none"> Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder solide Organtransplantation |
| - | <ul style="list-style-type: none"> Unkontrollierte tumorbezogene Schmerzen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Die Ein- und Ausschlusskriterien der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie sind ähnlich, vor allem hinsichtlich der HCC-Diagnose (bestätigtes HCC, nicht resezierbar, mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1), Vortherapie (nicht mehr geeignet für lokoregionäre Therapie, keine vorherige systemische Therapie), Krankheitsstadium und Krankheitsschwere (*Child-Pugh-Score* und ECOG-PS) und Ätiologie der Lebererkrankung (Einschluss von Patient:innen mit HCV, HBV und nicht viraler Ätiologie) (siehe auch Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 in Anhang 4-E).

Hinsichtlich der Krankheitsschwere nach BCLC-Stadium erfolgte in der IMbrave150-Studie keine Einschränkung, die HIMALAYA-Studie wurde hingegen auf Patient:innen mit einem Krankheitsstadium BCLC B oder C eingeschränkt. Da in der IMbrave150-Studie gemäß den Baseline-Charakteristika (Tabelle 4-30) aber 97% der Patient:innen ein Krankheitsstadium BCLC Stadium B oder Stadium C aufwiesen, besteht auch für dieses Kriterium kein Unterschied. Daher schließen beide Studienpopulationen ein ähnliches Patientenkollektiv ein.

Auch hinsichtlich der wichtigsten Ausschlusskriterien sind die Studien weitestgehend vergleichbar.

Die Patient:innen wurden in die Behandlungsarme mit ähnlichen Stratifizierungsfaktoren randomisiert. In der HIMALAYA-Studie wurde eine Stratifizierung nach MVI (ja versus nein) und Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes HBV versus bestätigtes HCV versus andere) und ECOG-PS (0 versus 1) vorgenommen. Die Randomisierung in der IMbrave150-Studie erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Asien exkl. Japan versus Rest der Welt), EHS und/oder MVI (vorhanden versus nichtvorhanden), AFP bei *Screening* (<400 ng/ml versus ≥400 ng/ml) und ECOG-PS zu Studienbeginn (0 versus 1).

Patientenpopulation

Tabelle 4-34: Gegenüberstellung der Patienten- und Krankheitscharakteristika der HIMALAYA- und der IMbrave150-Studie

| Merkmal | HIMALAYA | | IMbrave150 | |
|---|-------------------|----------------------|---|----------------------|
| | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (N=375) | Sorafenib (N=183) |
| Demografie | | | | |
| Alter (in Jahren) | | | | |
| Median | 63,0 | 63,5 | 62 | 65 |
| Geschlecht: % | | | | |
| Männlich | 83,2 | 86,6 | 83,7 | 83,1 |
| Weiblich | 16,8 | 13,4 | 16,3 | 16,9 |
| Region: n (%) | | | | |
| Asien (exkl. Japan) | 156 (39,7) | 156 (40,1) | 172 (45,9) | 86 (47,0) |
| Rest der Welt | 237 (60,3) | 233 (59,9) | 203 (54,1) | 97 (53,0) |
| Patienten- und Krankheitscharakteristika | | | | |
| ECOG-PS zu Baseline: n (%) | | | | |
| 0 | 244 (62,1) | 241 (62,0) | 234 (62,4) | 112 (61,2) |
| 1 | 148 (37,7) | 147 (37,8) | 141 (37,6) | 71 (38,8) |
| 2 ^a | 1 (0,3) | 1 (0,3) | - | - |
| BCLC-Stadium zu Studienbeginn: n (%) | | | | |
| Stadium A1 | - | - | 6 (1,6) | 3 (1,6) |
| Stadium A4 | - | - | 4 (1,1) | 3 (1,6) |
| Stadium B | 77 (19,6) | 66 (17,0) | 55 (14,7) | 26 (14,2) |
| Stadium C | 316 (80,4) | 323 (83,0) | 310 (82,7) | 151 (82,5) |
| Child-Pugh-Score: n (%) | | | | |
| A5 | 295 (75,1) | 277 (71,2) | 268 (71,8) | 137 (74,9) |
| A6 | 92 (23,4) | 102 (26,2) | 103 (27,6) | 46 (25,1) |
| B7 oder B8 ^a | - | - | 2 (0,6) | 0 |
| B/7 ^b | 4 (1,0) | 10 (2,6) | - | - |
| Andere ^b | 2 (0,5) | 0 | - | - |
| AFP bei Screening: n (%) | | | | |
| <400 ng/ml | 243 (61,8) | 256 (65,8) | 231 (61,6) | 112 (61,2) |
| ≥400 ng/ml | 145 (36,9) | 124 (31,9) | 144 (38,4) | 71 (38,8) |
| Fehlend | 5 (1,3) | 9 (2,3) | - | - |

| Merkmal | HIMALAYA | | IMbrave150 | |
|---|-------------------|----------------------|---|----------------------|
| | STRIDE (N=393) | Sorafenib (N=389) | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (N=375) | Sorafenib (N=183) |
| Ätiologie der Lebererkrankung: n (%) | | | | |
| HBV | 122 (31,0) | 119 (30,6) | 200 (53,3) | 91 (49,7) |
| HCV | 110 (28,0) | 104 (26,7) | 72 (19,2) | 37 (20,2) |
| Nicht viral | 161 (41,0) | 166 (42,7) | 103 (27,4) | 55 (30,1) |
| EHS und MVI zu Studienbeginn^a bzw. bei Screening^b: n (%) | | | | |
| MVI | 103 (26,2) | 100 (25,7) | 141 (37,6) | 78 (42,6) |
| EHS | 209 (53,2) | 203 (52,2) | 239 (63,7) | 106 (57,9) |
| MVI und/oder EHS | 263 (66,9) | 251 (64,5) | 290 (77,3) | 136 (74,3) |
| Vorbehandlung | | | | |
| Vorherige lokale Therapie des HCC: n (%) | | | | |
| PEI | 8 (2,0) | 3 (0,8) | 13 (3,5) | 3 (1,6) |
| RFA | 42 (10,7) | 33 (8,5) | 55 (14,7) | 28 (15,3) |
| TAE | 11 (2,8) | 11 (2,8) | 13 (3,5) | 8 (4,4) |
| TACE | 145 (36,9) | 132 (33,9) | 155 (41,3) | 77 (42,1) |
| Datenschnitt HIMALAYA: 27. August 2021 Datenschnitt IMbrave150: Keine Angabe Analysepopulation HIMALAYA: FAS Analysepopulation IMbrave150: Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) a: Kategorie gemäß IMbrave150-Studie b: Kategorie HIMALAYA-Studie Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [12, 63] | | | | |

Die HIMALAYA- und IMbrave150-Studie zeigen hinsichtlich der Patienten- und Krankheitscharakteristika Alter, Geschlecht, ECOG-PS, BCLC-Stadium, AFP bei *Screening* und *Child-Pugh-Score* keine nennenswerten Unterschiede.

Hinsichtlich der Ätiologie liegt in der Studienpopulation der HIMALAYA-Studie der Anteil an Patient:innen mit einer nicht viralen Ursache des HCC (ca. 42%) höher als in der IMbrave150-Studie (ca. 28%). HBV als Ursache der HCC-Erkrankung zeigt sich in der IMbrave150-Studie mit etwa der Hälfte der Patient:innen in beiden Studienarmen häufiger als in der HIMALAYA-Studie, in dieser ist wiederum der Anteil an HCV als Ursache der HCC-Erkrankung in beiden

Studienarmen mit einem Anteil von etwa einem Viertel etwas höher als in der IMbrave150-Studie.

Eine MVI oder EHS wird häufiger in der IMbrave150-Studienpopulation (ca. 39% bzw. ca. 62%) als in der HIMALAYA-Studienpopulation (ca. 26% bzw. ca. 53%) berichtet.

Hinsichtlich der Region der Studienpopulationen zeigt sich für Patient:innen aus Asien (exkl. Japan) in der IMbrave150-Studie ein etwas höherer Anteil (ca. 46%) als in der HIMALAYA-Studie (ca. 40%).

Die Vorbehandlungen der Patient:innen unterscheiden sich zwischen den beiden Studien nicht nennenswert hinsichtlich perkutaner Ethanol-Injektion (PEI) und transarterieller Embolisation (TAE); eine Vorbehandlung mit RFA und TACE kam in der IMbrave150-Studie (ca. 15% bzw. 42%) etwas häufiger vor als in der HIMALAYA-Studie (ca. 10% bzw. 35%).

Intervention/Komparator

Die Dosierung und Verabreichungsform des Komparators Sorafenib ist in beiden Studien gleich, es wird 400 mg Sorafenib zweimal täglich oral verabreicht.

- HIMALAYA: Die Behandlung mit Durvalumab bzw. Sorafenib erfolgte bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität oder bis andere Abbruchkriterien zutrafen. Eine Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange der Patient oder die Patientin einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin aufwies. Beim Auftreten unerwünschter Ereignisse war eine Dosisreduktion für Sorafenib entsprechend der Fachinformation gestattet. Die mediane Behandlungsdauer von STRIDE betrug 0,9 Monate für Tremelimumab und 5,5 Monate für Durvalumab, die mediane Behandlungsdauer für Sorafenib betrug 4,1 Monate.
- IMbrave150: Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens (Prüfarzt-bewertet gemäß RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität. Bei bestehendem klinischem Nutzen und dem Auftreten von Toxizität konnte die Gabe von Atezolizumab bzw. Bevacizumab unabhängig voneinander unterbrochen oder dauerhaft beendet werden. Für Sorafenib war eine Dosisreduktion entsprechend der Fachinformation gestattet. Für den Datenschnitt am 31. August 2020 liegen keine Angaben für die mediane Behandlungsdauer für die Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) vor.

Sowohl in der HIMALAYA- als auch IMbrave150-Studie erfolgte die Behandlung mit der Intervention (Durvalumab bzw. Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) sowie dem Komparator Sorafenib bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität.

Verfügbare Datenschnitte

Tabelle 4-35: Verfügbare Datenschnitte für die HIMALAYA-Studie und die IMbrave150-Studie

| HIMALAYA | IMbrave150 |
|--|--|
| <u>1. Datenschnitt:</u> 02. September 2019 (geplante Interimanalyse 1) <u>2. Datenschnitt:</u> 22. Mai 2020 (geplante Interimanalyse 2) <u>3. Datenschnitt:</u> 27. August 2021 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) | <u>1. Datenschnitt:</u> 29. August 2019 (finale/primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens) <u>3-Monate-Sicherheits-Update der FDA:</u> 29. November 2019 <u>2. Datenschnitt:</u> 31. August 2020 (Analyse der Wirksamkeitsendpunkte auf Verlangen der EMA für die globale Kohorte) |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Für die HIMALAYA-Studie liegen drei Datenschnitte vor. Für die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird der letzte Datenschnitt vom 27. August 2021 für alle im indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte herangezogen. Dieser Datenschnitt entspricht dem finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben.

Für die IMbrave150-Studie liegen verschiedene Datenschnitte und Studienpopulationen vor. Für den indirekten Vergleich werden jene Datenschnitte herangezogen, auf denen das IQWiG und der G-BA je Endpunkt den Zusatznutzen abgeleitet haben. Das ist für den Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) der Datenschnitt vom 31. August 2020 und für die Sicherheitsendpunkte für die Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) der Datenschnitt vom 29. November 2019 für die Globale Studienpopulation sowie für die China-Erweiterungskohorte der Datenschnitt vom 29. August 2019.

Fazit

Die beiden zugrundeliegenden RCT HIMALAYA und IMbrave150 weisen trotz der aufgeführten Limitationen eine hinreichende Vergleichbarkeit in ihren strukturellen Merkmalen auf. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich Bucher et al. [16] über den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib eignet sich somit für Ableitung des Zusatznutzens. Hinsichtlich der Auswahl der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Endpunkte siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

HIMALAYA-Studie

Die Population der HCC-Patient:innen in der HIMALAYA-Studie ist größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patient:innen dieser Indikation in Deutschland vergleichbar.

Die Mehrheit der Patient:innen war in beiden Behandlungsarmen männlich (83,2% im STRIDE-Arm, 86,6% im Sorafenib-Arm), auch in Deutschland sind die Mehrheit der HCC-Patient:innen Männer [68]. Im Jahr 2018 lag in Deutschland das mediane Erkrankungsalter für Lebertumore (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD]-10 C22) für Männer bei 71 Jahren, für Frauen bei 75 Jahren [68]. In der Population der HIMALAYA-Studie lag in beiden Behandlungsarmen das mediane Alter der Patient:innen mit 65 bzw. 64 Jahren etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit Lebertumoren allgemein. Damit ist dieses Alter allerdings vergleichbar mit dem medianen Alter in weiteren klinischen Studien [69] oder *Real-World*-Studien im deutschen Kontext mit ähnlicher Studienpopulation [70-72]. Der mittlere BMI lag in der HIMALAYA-Studie bei 25,3 kg/m² (STRIDE-Arm) bzw. 25,0 kg/m² (Sorafenib-Arm) und ist damit vergleichbar mit dem mittleren BMI der deutschen Bevölkerung von 26,0 kg/m² [73].

Der Anteil von Patient:innen mit einer dem HCC zugrundeliegenden Hepatitis-C-Virusinfektion lag in der HIMALAYA-Studie bei 28,0% (STRIDE-Arm) bzw. 26,7% (Sorafenib-Arm), damit wird der Versorgungskontext in Deutschland adäquat abgebildet. In der Ätiologie des HCC zeigen sich Unterschiede zwischen den Regionen Asien und Europa. Bei Patient:innen aus Afrika und Südostasien sind HBV-Infektionen vorherrschend, bei Patient:innen aus Japan, Nordamerika und dem westlichen Europa sind dagegen HCV-Infektionen dominant [24, 74]. In der retrospektiven Analyse von Heinrich et al., die 1.173 HCC-Patient:innen auswertete, die zwischen 2005 und 2014 an der Universitätsklinik Mainz behandelt wurden, wurde eine dem HCC zugrundeliegende Hepatitis C bei 25,9% der Patient:innen berichtet [70]. In einer früheren retrospektiven Analyse von 681 Patient:innen mit HCC, ebenfalls am Universitätsklinikum Mainz (Weinmann et al., 2004 bis 2009), wurde für 23,7% der Patient:innen eine chronische HCV-Infektion als Hauptursache des HCC angegeben [71]. In Deutschland sind nicht virale Ätiologien, welche neben stoffwechselbedingten Ursachen (wie z. B. NAFLD/NASH) auch einen hohen Alkoholkonsum umfassen, die Hauptursache für Lebertumore [68]. Der Anteil an Alkohol-induzierten Genesen lag in den Studien von Heinrich et al. und Weinmann et al. bei 43,5% bzw. 36%. Der Anteil einer nicht viralen HCC-Genese lag in der HIMALAYA-Studie bei 41,0% (STRIDE-Arm) bzw. 42,7% (Sorafenib-Arm). 44,8% aller Patient:innen im STRIDE-Arm der HIMALAYA-Studie gaben früheren Alkoholkonsum an, 46,8% im Sorafenib-Arm. Aufgrund des Anteils von asiatischen Patient:innen ist der Anteil an Patient:innen mit einer dem HCC zugrundeliegenden Hepatitis-B-Virusinfektion erhöht (31,0% im STRIDE-Arm bzw. 30,6% im Sorafenib-Arm) und damit zwar wenig repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Die bedeutsamen

Anteile an HCV sowie nicht viralen Risikofaktoren sind jedoch in der HIMALAYA-Studie adäquat abgebildet.

Die häufigsten krankheitsbezogenen lokalen Therapien vor Studienbeginn (TACE, ablativ Therapie, HCC-bezogene Operation) waren insgesamt in beiden Studienarmen vergleichbar und stimmen mit dem überein, was typischerweise in der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext bei Behandlung entsprechend S3-Leitlinie [25] zu erwarten ist.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der HIMALAYA-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

IMbrave150-Studie

Die Population der HCC-Patient:innen in der IMbrave150-Studie ist größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patient:innen dieser Indikation in Deutschland vergleichbar.

In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der Patient:innen männlich (83,7% im Atezolizumab und Bevacizumab-Arm, 83,1% im Sorafenib-Arm). Auch in Deutschland sind die Mehrheit der HCC-Patient:innen Männer [68]. Das mediane Erkrankungsalter für Lebertumore (ICD-10 C22) lag in Deutschland im Jahr 2018 für Männer bei 71 Jahren, für Frauen bei 75 Jahren [68]. In der Population der IMbrave150-Studie lag das mediane Alter der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen mit 62 (Atezolizumab und Bevacizumab-Arm) bzw. 65 Jahren (Sorafenib-Arm) etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit Lebertumoren allgemein. Dieses Alter ist allerdings vergleichbar mit dem medianen Alter in weiteren klinischen Studien [69] oder *Real-World*-Studien im deutschen Kontext mit ähnlicher Studienpopulation [70-72].

In der IMbrave150-Studie lag der Anteil von Patient:innen mit einer dem HCC zugrundeliegenden Hepatitis-C-Virusinfektion bei 21,6% (Atezolizumab und Bevacizumab-Arm) bzw. 25,1% (Sorafenib-Arm) und bildet damit den Versorgungskontext in Deutschland adäquat ab. In der Ätiologie des HCC zeigen sich Unterschiede zwischen den Regionen Asien und Europa. Während bei Patient:innen aus Afrika und Südostasien HBV-Infektionen dominieren, sind bei Patient:innen aus Japan, Nordamerika und im westlichen Europa HCV-Infektionen vorherrschend [24, 74]. In der retrospektiven Analyse von Heinrich et al., die 1.173 HCC-Patient:innen, die zwischen 2005 und 2014 an der Universitätsklinik Mainz behandelt wurden, auswertete, wurde eine dem HCC zugrundeliegende Hepatitis C bei 25,9% der Patient:innen berichtet [70]. In einer früheren retrospektiven Analyse von 681 Patient:innen mit HCC ebenfalls am Universitätsklinikum Mainz (Weinmann et al., 2004 bis 2009) wurde für 23,7% der Patient:innen eine chronische HCV-Infektion als Hauptursache des HCC angegeben [71]. Neben der chronischen HCV-Infektion ist in Deutschland hoher Alkoholkonsum die Hauptursache für Lebertumore [68]. In den Studien von Heinrich et al. und Weinmann et al. lag der Anteil an Alkohol-induzierten Genesen bei 43,5% bzw. 36%. Alkohol als Ursache des HCC wurde in der IMbrave150-Studie für 29,1% aller Patient:innen im Atezolizumab und Bevacizumab-Arm bzw. 30,1% aller Patient:innen im Sorafenib-Arm angegeben. Der aufgrund des Anteils von asiatischen Patient:innen erhöhte Anteil an

Patient:innen mit einer dem HCC zugrundeliegenden Hepatitis-B-Virusinfektion (53,3% im Atezolizumab und Bevacizumab-Arm bzw. 49,7% im Sorafenib-Arm) ist zwar wenig repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext, jedoch sind die bedeutsamen Anteile an HCV sowie nicht viralen Risikofaktoren in der IMbrave150-Studie adäquat abgebildet.

Insgesamt waren die häufigsten krankheitsbezogenen lokalen Therapien vor Studienbeginn (TACE, Radiofrequenzablation) in beiden Studienarmen vergleichbar und stimmen mit dem überein, was typischerweise in der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext bei Behandlung entsprechend S3-Leitlinie [25] zu erwarten ist.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der IMbrave150-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.2.2 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 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| HIMALAYA | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| IMbrave150 ^a | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| a: Quelle: Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

HIMALAYA-Studie

Bei der HIMALAYA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte, globale Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach der Einwilligungserklärung der Patient:innen durch die Prüfärzt:innen oder entsprechend ausgebildete Delegierte im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 mithilfe eines interaktives Webdialogsystem (*Interactive Web Response System, IWRS*). Die Blockrandomisierung erfolgte stratifiziert nach MVI (ja versus

nein), Ätiologie der Lebererkrankung (HBV versus HCV versus andere) und ECOG-PS (0 versus 1).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata und Behandlungsdauern wurde ein offenes Studiendesign für die HIMALAYA-Studie gewählt. Die Verblindung der Behandlung wäre aufgrund der unterschiedlichen Sicherheitsprofile von Tremelimumab und Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib sowie der unterschiedlichen Verabreichungswege eine Herausforderung gewesen und hätte die Patient:innen übermäßig belastet. Zudem wären trotz Verblindung sowohl Patient:innen als auch Prüfärzt:innen aufgrund des spezifischen Sicherheitsprofils der Behandlungen und der Verabreichungsform (intravenös versus oral) in der Lage gewesen, die Behandlung zu identifizieren. Somit wurde eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen nicht umgesetzt, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgte für Endpunkte der Dimension Morbidität die Beurteilung basierend auf einem BICR. Der mögliche Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.3.2.1.3 beschrieben.

Alle dargestellten Analysen wurden im SAP präspezifiziert oder wurden post-hoc berechnet gemäß den Anforderungen des G-BA an die Nutzenbewertung. Daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Da für die HIMALAYA-Studie keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

IMbrave150-Studie

Die Zuteilung der Patient:innen zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein interaktives Sprachdialogsystem/Webdialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System, IxRS*). Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Randomisierung der Patient:innen wurde im Verhältnis 2:1 in den Kombinationsarm aus Atezolizumab und Bevacizumab bzw. den Sorafenib-Arm der Studie durchgeführt. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach geografischer Region (Asien exkl. Japan versus Rest der Welt), EHS und/oder MVI (vorhanden versus nichtvorhanden), AFP bei *Screening* (<400 ng/ml versus \geq 400 ng/ml) und ECOG-PS zu Studienbeginn (0 versus 1) vorgenommen.

Für diese Phase-III-Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da die Behandlungen der jeweiligen Studienarme deutlich zu unterscheidende Toxizitätsprofile aufweisen. Sowohl Patient:innen als auch Prüfärzt:innen wären in der Lage, die dem Patienten oder der Patientin zugeteilte Behandlung unabhängig von einer Verblindung zu identifizieren. Als Teil des offenen Studiendesigns wurden mit der Erhebung der Endpunkte aus der Dimension Morbidität basierend auf verblindeter IRF-Bewertung und zusätzlichen ergänzenden Analysen angemessene Schritte unternommen, um die Validität der Daten dieser offenen Studie sicherzustellen.

Von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung kann ausgegangen werden, da alle dargestellten Analysen im SAP präspezifiziert wurden oder auf der Verfahrensordnung des G-BA beruhen. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden weiterhin keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte der IMbrave150-Studie identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft [65].

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 | Morbidität | Gesundheits- bezogene Lebens- qualität | Unerwünschte Ereignisse |
|--|------------|-------------------|--|--------------------------------------|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | |
| HIMALAYA | ja | nein ^a | nein ^a | ja ^b /nein ^{a,c} |
| Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | | | | |
| IMbrave150 | ja | nein ^a | nein ^a | ja ^b /nein |
| Indirekter Vergleich | | | | |
| HIMALAYA vs. IMbrave150 | ja | nein ^a | nein ^a | ja ^b /nein ^a |
| a: Da die Endpunkte nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden (Begründung siehe der Tabelle nachfolgenden Text), wurden sie nicht berichtet. | | | | |
| b: Anhand der unerwünschten Ereignisse | | | | |
| c: Anhand PRO-CTCAE | | | | |

Eingeschlossene Endpunkte in den indirekten Vergleich

Im Folgenden wird die Eignung der HIMALAYA- und der IMbrave150-Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Endpunktebene geprüft.

Für den adjustierten indirekten Vergleich werden prinzipiell nur die Endpunkte herangezogen, die auch vom G-BA für die Nutzenbewertung von Atezolizumab in der Indikation HCC herangezogen wurden. Diese sind Mortalität (Gesamtüberleben), patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) sowie Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) [75].

Mortalität

Gesamtüberleben

Der unmittelbar patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben wurde sowohl in der HIMALAYA-Studie als auch in der IMbrave150-Studie erhoben und berichtet. Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug für die IMbrave150-Studie im Median 8,9 Monate für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 8,1 Monate für Sorafenib (Globale Kohorte, Datenschnitt 29. August 2019) [64]. Für den Datenschnitt am 31. August 2020 (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) liegen keine Informationen zur Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben vor. Für die Globale Studienpopulation betrug das mediane *Follow-up* zum Datenschnitt am 31. August 2020 17,6 Monate für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 10,4 Monate für Sorafenib [6].

Für die HIMALAYA-Studie betrug das mediane *Follow-up* 16,07 Monate für STRIDE bzw. 13,31 Monate für Sorafenib.

Damit wird der Endpunkt Gesamtüberleben für den adjustierten indirekten Vergleich von STRIDE gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab herangezogen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben nach erster Folgetherapie und Tumoransprechen

In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab wurde der Endpunkt progressionsfreies Überleben sowie weitere Endpunkte, die auf bildgebenden Verfahren basieren (Tumoransprechen) nicht vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Daher werden die Endpunkte nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) wurden sowohl in der HIMALAYA-Studie als auch in der IMbrave150-Studie erhoben. Allerdings unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich zwischen den Studien.

In der HIMALAYA-Studie wurde die Symptomatik und der Gesundheitszustand zu Zyklus 1, dann alle 8 Wochen (± 7 Tage) für die ersten 48 Wochen erhoben, danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zum Abbruch der Behandlung und bis zu 3 Monate nach Progression [14].

Gemäß den Angaben in dem Dossier zu Atezolizumab wurde die Symptomatik und der Gesundheitszustand in der IMbrave150-Studie während der Behandlungsphase vor jeder Studienbehandlung (d. h. zu Beginn eines jeden 3-wöchigen Zyklus) und während des *Follow-up* alle 3 Monate nach Verlust des klinischen Nutzens erhoben [65]. Die geplante

Nachbeobachtungsdauer nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression war alle 3 Monate für die Dauer von einem Jahr oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor [64]. Für die Symptomatik und den Gesundheitszustand liegen für die IMbrave150-Studie keine Angaben zur tatsächlichen medianen Beobachtungsdauer vor.

Damit wurden die Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand in der IMbrave150-Studie während der Behandlungsphase in kürzeren Abständen erhoben als in der HIMALAYA-Studie. Deshalb könnten potenzielle Verschlechterungen in der IMbrave150-Studie systematisch zu einem früheren Zeitpunkt erfasst werden als in der HIMALAYA-Studie. Da die tatsächlichen Beobachtungsdauern der patientenberichteten Endpunkte in der IMbrave150-Studie unbekannt sind, sind die Auswirkungen der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte auf den Effekt im adjustierten indirekten Vergleich nicht abschätzbar. Aus diesem Grund wird kein adjustierter indirekter Vergleich für die patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt.

Gesundheitszustand (PGIC)

Der PGIC wurde nur in der HIMALAYA-Studie erhoben, für IMbrave150-Studie wurden keine Daten im Nutzendossier berichtet [65]. Daher ist für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Begründung zu Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)).

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Endpunkte zur Sicherheit wurden sowohl in der HIMALAYA-Studie als auch in der IMbrave150-Studie erhoben.

In der IMbrave150-Studie wurden unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie erhoben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie erhoben [64]. Die tatsächlichen Beobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse sind für die IMbrave150-Studie nicht bekannt [64].

In der HIMALAYA-Studie wurden sowohl unerwünschte Ereignisse als auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie erhoben [14]. Die tatsächliche mediane

Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse betrug 6,69 Monate für STRIDE bzw. 5,55 Monate für Sorafenib.

Damit wurden unerwünschte Ereignisse in der HIMALAYA-Studie theoretisch länger erhoben als in der IMbrave150-Studie, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gleich lang erhoben. Aufgrund der potenziell längeren Beobachtungsdauern der unerwünschten Ereignisse in der HIMALAYA-Studie im Vergleich zur IMbrave150-Studie und des unbekanntem Unterschieds in der tatsächlichen Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse ist eine erhöhte Verzerrung zuungunsten von STRIDE nicht auszuschließen.

Dennoch wird ein adjustierter indirekter Vergleich für die unerwünschten Ereignisse auf Basis der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse durchgeführt, um neben der Mortalität auch Aspekte der Sicherheit vergleichend bewerten zu können. Aufgrund des nicht auszuschließenden möglicherweise erhöhten Verzerrungspotenzials wird der adjustierte indirekte Vergleich allerdings jeweils auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse beschränkt und nur ergänzend zum Gesamtüberleben dargestellt. Es erfolgt kein detaillierter Vergleich auf Ebene der einzelnen SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Ein Vergleich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, d. h. der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der studienindividuellen Definition nicht zielführend. Zudem wurde für die IMbrave150-Studie keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vorgelegt, sodass keine abschließende Beurteilung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse möglich ist [75].

PRO-CTCAE

Ergebnisse zu PRO-CTCAE wurden für die HIMALAYA-Studie berichtet, für die Studie IMbrave150 wurden keine Daten berichtet. Aus diesem Grund kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

4.3.2.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | STRIDE | Sorafenib | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab |
|---|------------|--------|-----------|---|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | |
| 1 | HIMALAYA | • | • | |
| Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | | | | |
| 1 | IMbrave150 | | • | • |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den Vergleich von STRIDE gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab wird ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib durchgeführt (siehe Abbildung 7).

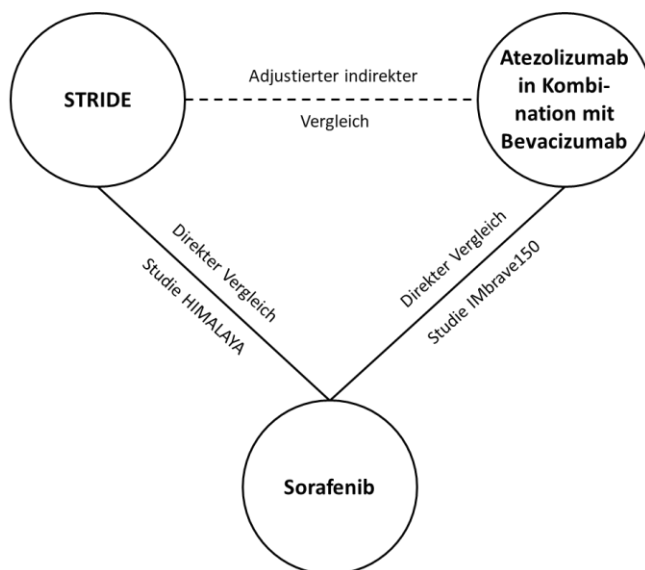


Abbildung 7: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von STRIDE gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | |
| HIMALAYA | <p>Gesamtüberleben inkl. Überlebensrate zu 24 Monaten bzw. 36 Monaten nach Randomisierung</p> <p>Instrumente, Erhebungszeitpunkte und Zensierung</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient oder die Patientin die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere Antitumorthherapie erhielt. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren.</p> <p>Bei allen Patienten wird das Überleben bis zum Ende der Studie erhoben, nach dem Abbruch der Studienmedikation erfolgt die Erhebung des Überlebensstatus zu Monat 2 und 3 und dann alle zwei Monate.</p> <p>Die Überlegenheit im Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der HIMALAYA-Studie für den Vergleich von STRIDE gegenüber Sorafenib und sekundäre Endpunkte der HIMALAYA-Studie waren die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit im Gesamtüberleben für den Vergleich von Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib.</p> <p>Statistische Analyse und Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS für den Datenschnitt am 27. August 2021. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Ätiologie der Lebererkrankung [HBV vs. HCV vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1], MVI [ja vs. nein]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Die für die Stratifizierung verwendeten Variablen wurden aus dem IVRS entnommen. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Ätiologie der Lebererkrankung [HBV vs. HCV vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1], MVI [ja vs. nein]) berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusätzlich wurde die Überlebensrate zu 24 Monaten und 36 Monaten nach Randomisierung dargestellt (mittels Kaplan-Meier-Methode).</p> |
| Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | |
| IMbrave150 ^a | <p>Gesamtüberleben</p> <p>Instrumente, Erhebungszeitpunkte und Zensierung</p> <p>Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert. Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite und während des <i>Survival-Follow-up</i> nach Progression alle drei Monate per Telefonanruf, Patientenakte und/oder Klinikbesuch erfasst.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patient:innen, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse noch am Leben sind oder deren Überlebensstatus aufgrund von <i>Lost to follow-up</i> nicht bekannt ist, wurde zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem der Patient oder die Patientin nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patient:innen, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Statistische Analyse und Ergebnisdarstellung</p> <p>Verwendet wird die Datenanalyse vom 31. August 2020 der FAS-Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte). Für die durchgeführten Ereigniszeitanalysen wurden geografische Region (Asien exkl. Japan oder Rest der Welt), EHS und/oder MVI (vorhanden vs. nichtvorhanden) und AFP bei <i>Screening</i> (<400 ng/ml oder ≥400 ng/ml) als Stratifizierungsvariablen verwendet.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---------------------|
| a: Quelle: In Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | | | |
| HIMALAYA | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | | | | | | |
| IMbrave150 ^a | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Quelle: Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

HIMALAYA-Studie

Der Endpunkt Überlegenheit im Gesamtüberleben war in der HIMALAYA-Studie primärer Endpunkt für den Vergleich von STRIDE gegenüber Sorafenib und sekundäre Endpunkte der HIMALAYA-Studie waren die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit im Gesamtüberleben für den Vergleich von Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der Patient oder die Patientin die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere Antitumorthherapie erhielt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der HIMALAYA-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Das Ereignis „Tod“ ist jedoch stets objektiv feststellbar,

daher ergab sich durch die fehlende Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Per Definition schloss das FAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden (auch Patient:innen, die irrtümlich randomisiert wurden). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ein *Cross-over* zwischen den für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen war nicht gestattet. Der Anteil an Patienten mit Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation ist in beiden Studienarmen etwa vergleichbar (40,7% im STRIDE-Arm im Vergleich zu 45,0% im Sorafenib-Arm). Der Anteil an Patient:innen mit Immuntherapien als Folgetherapie ist jedoch im Sorafenib-Arm (22,9%) höher als im STRIDE-Arm (3,8%). Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird erwartet, dass sich dies zuungunsten von STRIDE auswirkt.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

IMbrave150-Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurde auch der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben der IMbrave150-Studie unverblindet erhoben. Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden.

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Alle randomisierten Patient:innen der Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) wurden in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebenden Patient:innen wurden adäquat zensiert.

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

Die Folgetherapien sind aufgrund des früheren Progresses unter Sorafenib und der Tatsache, dass es sich um einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Therapieprinzipien handelt, zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich (nach Sorafenib wurden Immuntherapien verabreicht). Es wird erwartet, dass sich dies bei Betrachtung des Gesamtüberlebens zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab auswirkt.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft [65].

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.

Ergebnisse der HIMALAYA-Studie

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (HIMALAYA-Studie)

| HIMALAYA-Studie Endpunkt | STRIDE | | | Sorafenib | | | Behandlungseffekt ^a STRIDE vs. Sorafenib |
|---|--------|---------------|---|-----------|---------------|---|--|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^b [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^b [95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert ^c |
| Gesamt- überleben | 393 | 262 (66,7) | 16,4 [14,2;19,6] | 389 | 293 (75,3) | 13,8 [12,3;16,1] | 0,78 [0,66;0,92]; 0,0035 |
| Analysepopulation: FAS Datenschnitt: 27. August 2021 a: Analyse mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Stratifizierung nach Ätiologie der Lebererkrankung [HBV vs. HCV vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1], MVI [ja vs. nein]). Die für die Stratifizierung verwendeten Variablen wurden aus dem IVRS entnommen. b: Kaplan-Meier-Methode c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests durchgeführt (Stratifizierung nach Ätiologie der Lebererkrankung [HBV vs. HCV vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1], makrovaskuläre Invasion [ja vs. nein]). Die für die Stratifizierung verwendeten Variablen wurden aus dem IVRS entnommen. Das adjustierte Alpha-Level für den zweiseitigen Test auf Überlegenheit von STRIDE im Vergleich zu Sorafenib und dem einseitigen Test auf Nicht-Unterlegenheit von Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib wurde auf der Grundlage der genauen Anzahl von Todesereignissen für jeden Vergleich abgeleitet unter Verwendung des Lan and DeMets-Ansatzes als Approximation an die O'Brien Fleming <i>Spending Function</i> . Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [12] | | | | | | | |

Das Risiko zu versterben war unter STRIDE im Vergleich zu Sorafenib statistisch signifikant um 22% reduziert (HR [95%-KI]: 0,78 [0,66;0,92]; p=0,0035). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 66,7% (262 Patient:innen) im STRIDE-Arm im Vergleich zu 75,3% (293 Patient:innen) im Sorafenib-Arm verstorben. Damit zeigte sich unter der Therapie mit STRIDE ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug im STRIDE-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung 16,4 Monate, im Sorafenib-Arm waren es 13,8 Monate. Damit war das mediane Überleben im STRIDE-Arm um 2,6 Monate verlängert im Vergleich zum Sorafenib-Arm.

24 Monate nach Randomisierung lag die Überlebensrate unter der STRIDE-Therapie bei 40,5% im Vergleich zu 32,6% unter Sorafenib. 36 Monate nach Randomisierung lag der Anteil entsprechend bei 30,7% im Vergleich zu 20,2% [12].

In Abbildung 8 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

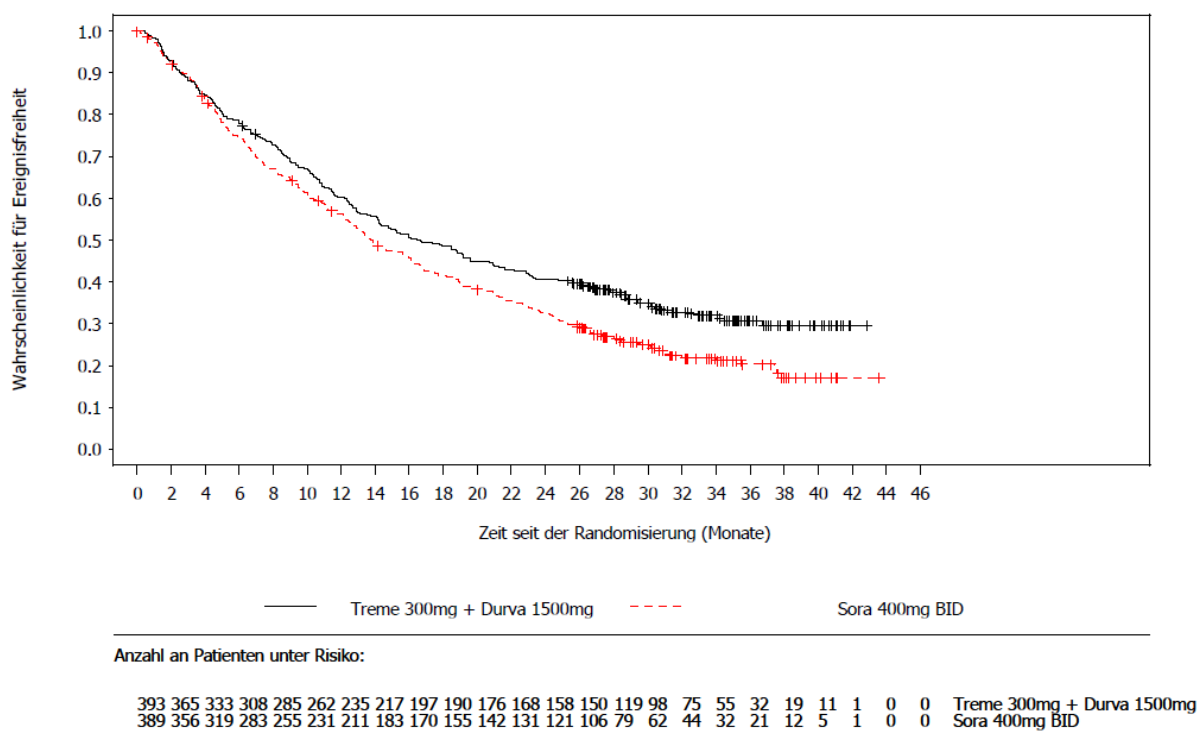


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, FAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66]
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergebnisse der IMbrave150-Studie

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (IMbrave150-Studie)

| IMbrave150-Studie | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | | | Sorafenib | | | Behandlungseffekt Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib HR [95%-KI]; p-Wert ^a |
|-------------------|---|------------|----------------------------|-----------|------------|----------------------------|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] | |
| Gesamtüberleben | 375 | 196 (52,3) | 19,4 [17,1;23,7] | 183 | 110 (60,1) | 13,4 [11,4;16,9] | 0,66 [0,52;0,83]; <0,001 |

Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte)
 Datenschnitt: 31. August 2020
 a: Analyse mittels eines stratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells (Stratifiziert nach geografischer Region [Asien ohne Japan vs. Rest], EHS und/oder MVI [ja vs. nein] und AFP bei *Screening* [<400 ng/ml vs. ≥400 ng/ml]). p-Wert: stratifizierter *Log-Rank*-Test.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: [63]

Zur Datenanalyse am 31. August 2020 waren insgesamt 306 Todesfälle in der Gesamtpopulation aufgetreten (196 unter Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 110 unter Sorafenib). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib (HR [95%-KI]: 0,66 [0,52;0,83]; $p < 0,001$). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos von 34% unter einer Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib.

Das mediane Überleben betrug 19,4 Monate unter Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, im Sorafenib-Arm betrug das mediane Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt 13,4 Monate.

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 31. August 2020 liegen für die Gesamtpopulation nicht vor [63]. Kaplan-Meier-Kurven für die Globale Studienpopulation der IMbrave150-Studie als Annäherung an die Ergebnisse der Gesamtpopulation befinden sich in Abbildung 9.

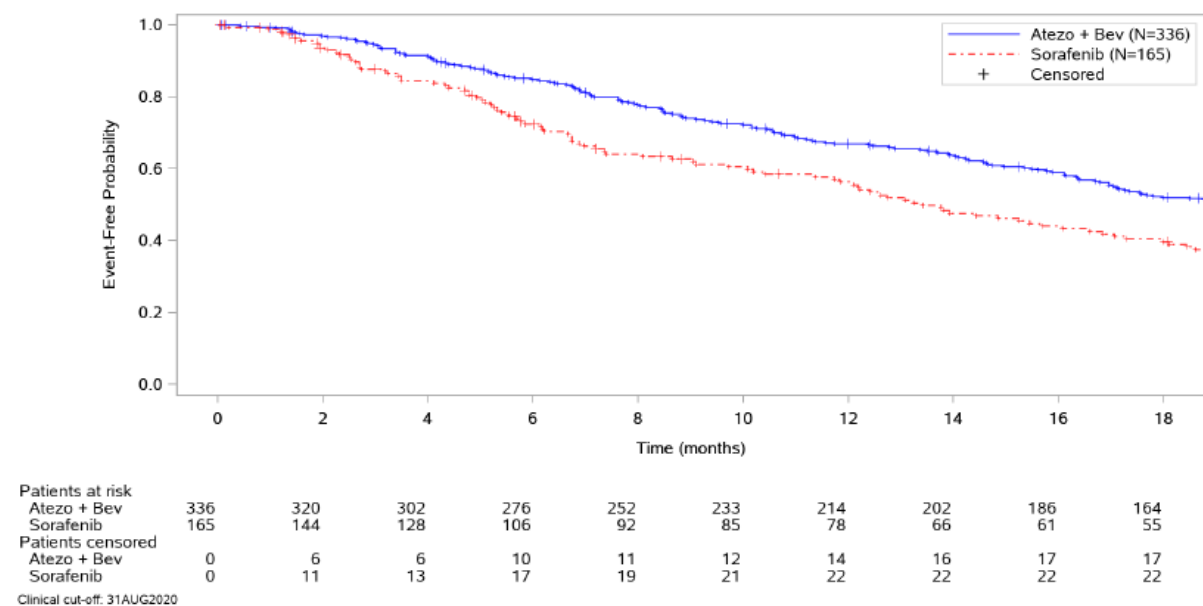


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, FAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 31. August 2020). Quelle: [63]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Sowohl für STRIDE im Vergleich zu Sorafenib als auch für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib liegt jeweils nur eine RCT vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt. Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse ist nicht möglich, da keine direkt vergleichende Studie von STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)

| Endpunkt | STRIDE vs. Sorafenib ^a (HIMALAYA) | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib ^b (IMbrave150) | Indirekter Vergleich STRIDE vs. Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab |
|------------------------|---|--|---|
| | HR [95%-KI]; p-Wert | HR [95%-KI]; p-Wert | HR [95%-KI]; p-Wert |
| Gesamtüberleben | 0,78 [0,66;0,92]; 0,0035 | 0,66 [0,52;0,83]; <0,001 | 1,18 [0,89;1,57]; 0,2464 |

a: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 27. August 2021
b: Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 31. August 2020
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [14, 63, 76]

Für STRIDE zeigt sich im direkten Vergleich zu Sorafenib ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von STRIDE (HIMALAYA-Studie: HR [95%-KI]: 0,78 [0,66;0,92]; p=0,0035).

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt sich im direkten Vergleich zu Sorafenib ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (IMbrave150-Studie: HR [95%-KI]: 0,66 [0,52;0,83]; p<0,001).

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,18 [0,89;1,57]; p=0,2464).

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 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | STRIDE | Sorafenib | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab |
|---|------------|--------|-----------|---|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | |
| 1 | HIMALAYA | • | • | |
| Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | | | | |
| 1 | IMbrave150 | | • | • |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den Vergleich von STRIDE gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab wird ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkompator Sorafenib durchgeführt (siehe Abbildung 10).

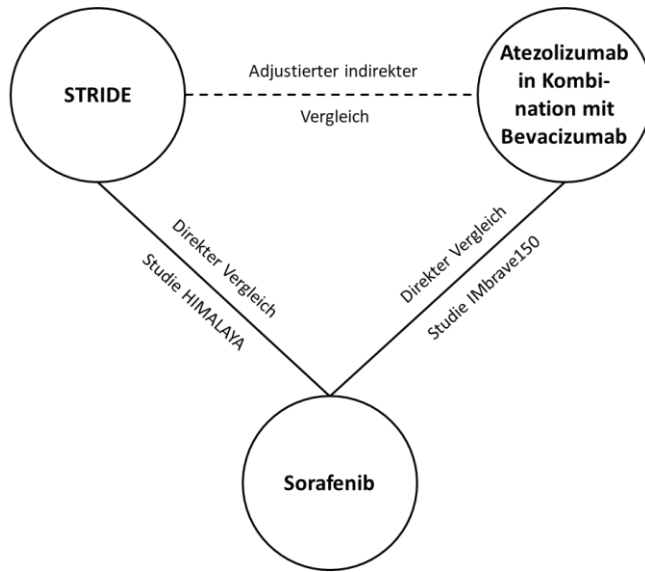


Abbildung 10: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von STRIDE gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | |
| HIMALAYA | <p>Instrumente Erhebungszeitpunkte und Zensierung</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands (mit Ausnahme des Fortschreitens der untersuchten malignen Erkrankung) oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Gesundheitszustands nach oder während der Exposition gegenüber einem pharmazeutischen Produkt, unabhängig davon, ob es als kausal mit dem Produkt zusammenhängend angesehen wird.</p> <p>Die Entwicklung neuer oder das Fortschreiten bestehender Metastasen zum untersuchten Primärtumor wurden als Fortschreiten der Erkrankung betrachtet und nicht als unerwünschtes Ereignis. Unerwünschte Ereignisse wurden zu jeder Visite durch die Prüfarzt:innen dokumentiert.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 23.1, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.03.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das während der Studienphase auftrat und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • führt zum Tod • ist unmittelbar lebensbedrohlich • erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • führt zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität • zieht eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • es handelt sich um ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann oder einen medizinischen Eingriff erfordert, um eine der oben aufgeführten Folgen zu verhindern. <p>Als Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden unerwünschte Ereignisse gezählt, die den Abbruch mindestens einer Studienmedikation zufolge hatten.</p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Dieses umfasste alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, einschließlich Patient:innen, die irrtümlich randomisiert wurden oder nicht randomisiert wurden und trotzdem mit der Behandlung begonnen haben. Patient:innen, die mindestens eine Dosis einer experimentellen Therapie erhielten, wurden entsprechend der Therapie, die zu sie zuerst erhielten, ausgewertet. Patient:innen, die nur die Therapie des Kontrollarms erhielten, wurden für die Analyse der unerwünschten Ereignisse dem Kontrollarm zugewiesen.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab, Tremelimumab oder Sorafenib) oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>Statistische Analyse und Ergebnisdarstellung</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p><u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem STRIDE-Arm und dem Sorafenib-Arm wurde als primäre Analyse jeweils eine Ereigniszeit-Analyse (Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses) herangezogen. Patient:innen, die kein unerwünschtes Ereignis in der jeweiligen Kategorie aufwiesen, wurden zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Datenschnitt, Therapieabbruch + 90 Tage, Start einer Folgetherapie oder Tod.</p> <p>Das HR und das 95%-KI wurden für die SAS-Population mithilfe eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells berechnet. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Die p-Werte basierten auf einem <i>Log-Rank</i>-Test. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> |
| Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | |
| IMbrave150 ^a | <p>Instrumente, Erhebungszeitpunkte und Zensierung</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind jegliche nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignisse bei Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| | <p>von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin über den eCRF dokumentiert. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) des Prüfarztes oder der Prüfarztin wurden gemäß MedDRA, Version 22.0 kodiert. Die Schweregrade wurden gemäß NCI CTCAE (Version 4.0) klassifiziert. Die Progression des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als unerwünschtes Ereignis berichtet.</p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines unerwünschten Ereignisses erfolgte durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin. In die Analyse zum jeweiligen Schweregrad floss immer nur das erste unerwünschte Ereignis zu dem betrachteten Schweregrad ein; auch dann, wenn dieses unerwünschte Ereignis mehrfach mit verschiedenen Schweregraden berichtet wurde.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis gewertet, welches mindestens einem der ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprach:</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>Patient:innen, bei denen dasselbe schwerwiegende unerwünschte Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Als Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden unerwünschte Ereignisse gezählt, die den Abbruch mindestens einer Studienmedikation zufolge hatten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden routinemäßig an Tag 1 zu jedem 21-tägigen Zyklus im eCRF erfasst. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch eine im Protokoll angegebene Intervention gemeldet. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden unerwünschte Ereignisse berücksichtigt, die bis einschließlich 30 Tage (bzw. 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten.</p> <p>Todesfälle sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation wurden auch jenseits von 90 Tagen durch den Sponsor dokumentiert.</p> <p>Patient:innen ohne ein jeweiliges unerwünschtes Ereignis wurden nach den folgenden Regeln zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse, falls diese dann noch am Leben waren • zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient oder die Patientin nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von <i>Lost to follow-up</i> nicht bekannt war • zum Zeitpunkt des Todes. <p>In den Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert, in allen anderen Analysen unerwünschter Ereignisse 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag. Patient:innen mit Initiierung einer neuen onkologischen Therapie wurden zensiert.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | <p>Statistische Analyse und Ergebnisdarstellung</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit (jeglichem) unerwünschtem Ereignis • Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 • Patient:innen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Patient:innen mit Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses <p>Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte beruhen auf der SAS-Population. Diese umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Ereigniszeit-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines unerwünschten Ereignisses) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib wurden jeweils das HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests verglichen.</p> <p>Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit der (oben beschriebenen) Ereigniszeit-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Ereignis.</p> |
| <p>a: Quelle: In Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | |

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | | | |
| HIMALAYA (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3]) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| HIMALAYA (andere Endpunktkategorien unerwünschter Ereignisse) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie | | | | | | |
| IMbrave150 ^a (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3]) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| IMbrave150 ^a (andere Endpunktkategorien unerwünschter Ereignisse) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| a: Quelle: In Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

HIMALAYA-Studie

In der HIMALAYA-Studie wurden unerwünschte Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten oder unerwünschte Ereignisse, die bereits vor der Behandlung bestanden, sich aber während der Behandlung hinsichtlich des Schweregrads verschlechterten. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Tremelimumab, Durvalumab oder Sorafenib) oder bis zum Beginn einer ersten Folgetherapie erhoben (je nachdem, was zuerst eintrat).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Dieses umfasste alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Tremelimumab, Durvalumab oder Sorafenib) erhielten. Die Patient:innen wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Im STRIDE-Arm befanden sich 388 Patient:innen im SAS, im Sorafenib-Arm waren es 374 Patient:innen. Dies entspricht 98,7% bzw. 96,1% der Patient:innen des FAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Für eine vergleichende Beurteilung der Verzerrung von Ergebnissen unerwünschter Ereignisse ist, besonders in onkologischen Studien, die Dauer der Behandlung zu berücksichtigen. Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse für Patient:innen im STRIDE-Arm lag bei 6,69 Monaten und im Sorafenib-Arm bei 5,55 Monaten. Somit wurden die Patient:innen im STRIDE-Arm im Median länger bzgl. der unerwünschten Ereignisse beobachtet im Vergleich zu Patient:innen im Sorafenib-Arm. Durch die längere Beobachtungsdauer im STRIDE-Arm waren die naiven Häufigkeitsauswertungen (Odds Ratio [OR], relatives Risiko [RR] und absolute Risikoreduktion [ARR]) der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von STRIDE verzerrt. Um die stark unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern methodisch zu berücksichtigen, wurden post-hoc Ereigniszeitanalysen dargestellt, die als primäres Effektmaß herangezogen wurden.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der unerwünschten Ereignisse die zuvor genannten unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer unerwünschte Ereignisse einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der gewählten Operationalisierung berücksichtigt.

Bei der HIMALAYA-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse der Kategorie schwerwiegend und schwer als niedrig bewertet, für die anderen Kategorien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

IMbrave150-Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patient:innen, die Nebenwirkungen berichtet haben, als auch die behandelnden Ärzt:innen, welche die Nebenwirkungen festgestellt und dokumentiert haben, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patient:innen. Dies kann folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl des Interventions- als auch des Vergleichsarms führen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der unerwünschten Ereignisse erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung. Die unerwünschten Ereignisse wurden entsprechend MedDRA Version 22.0 kodiert und, soweit medizinisch sinnvoll, in Gruppen zusammengefasst (z. B. MedDRA Standardabfragen [*Standardised MedDRA Queries*, SMQ]).

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

Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial der Verträglichkeitsendpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad ≥ 3 sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials, und es wird für diese Kategorien als niedrig eingestuft.

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

Ergebnisse der HIMALAYA-Studie

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (HIMALAYA-Studie)

| HIMALAYA-Studie Endpunkt | STRIDE | | | Sorafenib | | | Behandlungseffekt ^a STRIDE vs. Sorafenib |
|--|--------|------------|--|-----------|------------|--|--|
| | N | n (%) | Median in Monaten ^b [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten ^b [95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | 388 | 378 (97,4) | 0,5 [0,5;0,6] | 374 | 357 (95,5) | 0,3 [0,3;0,4] | 0,76 [0,66;0,88]; 0,0003 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 388 | 157 (40,5) | 20,4 [14,1;33,0] | 374 | 111 (29,7) | 31,2 [23,8;NE] | 1,30 [1,02;1,66]; 0,0344 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) | 388 | 211 (54,4) | 7,4 [5,7;11,1] | 374 | 210 (56,1) | 4,5 [2,8;6,1] | 0,80 [0,66;0,97]; 0,0217 |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 388 | 53 (13,7) | NE [NE;NE] | 374 | 63 (16,8) | NE [NE;NE] | 0,74 [0,51;1,06]; 0,0988 |

Analysepopulation: SAS
 Datenschnitt: 27. August 2021
 Ereigniszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses oder Zeit bis zur Zensierung.
 Patient:innen, die kein unerwünschtes Ereignis in der jeweiligen Kategorie aufwiesen, wurden zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Datenschnitt, Therapieabbruch + 90 Tage, Start einer Folgetherapie oder Tod. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation. MedDRA Version 23.1, CTCAE Version 4.03
 a: Schätzung des HR basierte auf einem unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modell. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. KI basierte auf einem *Profil-Likelihood*-Ansatz. p-Wert basierte auf dem *Log-Rank*-Test.
 b: Kaplan-Meier-Methode
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: [66]

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten unter der Behandlung mit STRIDE etwas häufiger auf als unter der Behandlung mit Sorafenib (97,4% versus 95,5%). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von STRIDE gegenüber Sorafenib (HR [95%-KI]: 0,76 [0,66;0,88]; p=0,0003).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden unter der Behandlung mit STRIDE häufiger beobachtet als unter der Behandlung mit Sorafenib (40,5% versus 29,7%). Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigte sich zuungunsten von STRIDE (HR [95%-KI]: 1,30 [1,02;1,66]; p=0,0344).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Unter der Behandlung mit STRIDE zeigten sich schwere unerwünschte Ereignisse mit vergleichbarer Häufigkeit wie unter der Behandlung mit Sorafenib (54,4% versus 56,1%). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von STRIDE gegenüber Sorafenib beobachtet (HR [95%-KI]: 0,80 [0,66;0,97]; p=0,0217).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten unter der Behandlung mit STRIDE seltener auf als unter der Behandlung mit Sorafenib (13,7% versus 16,8%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,74 [0,51;1,06]; p=0,0988).

Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Abbildung 11 bis Abbildung 14.

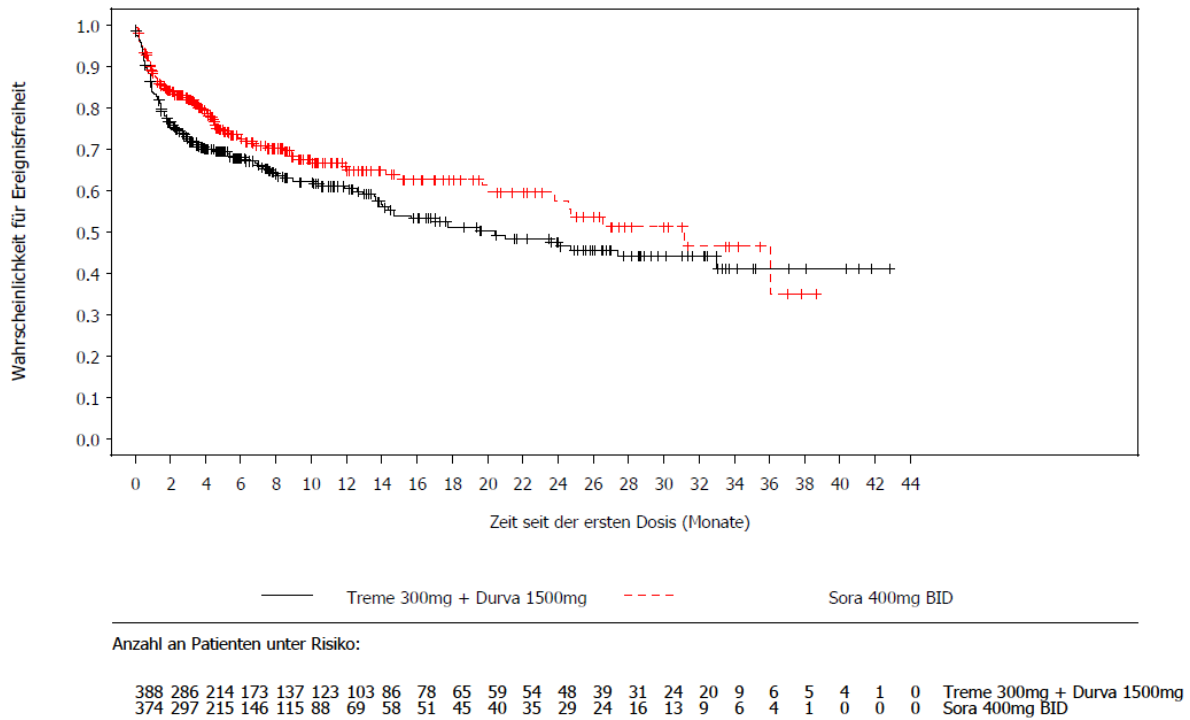


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, SAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

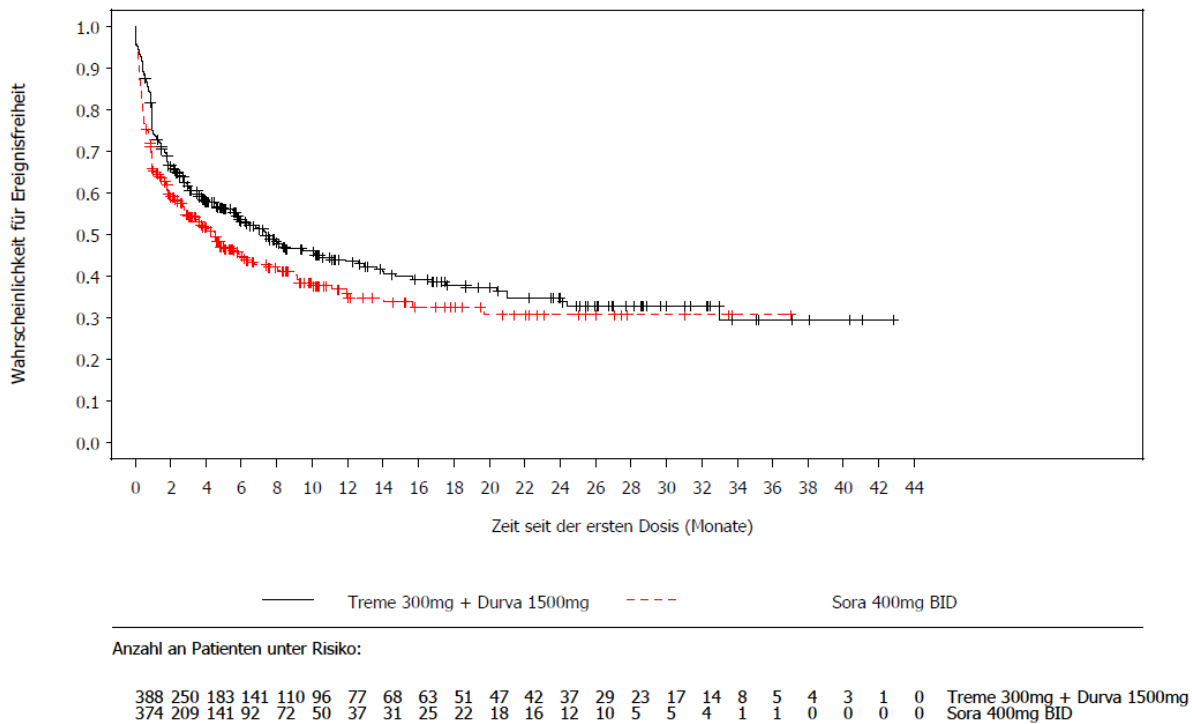


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, SAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

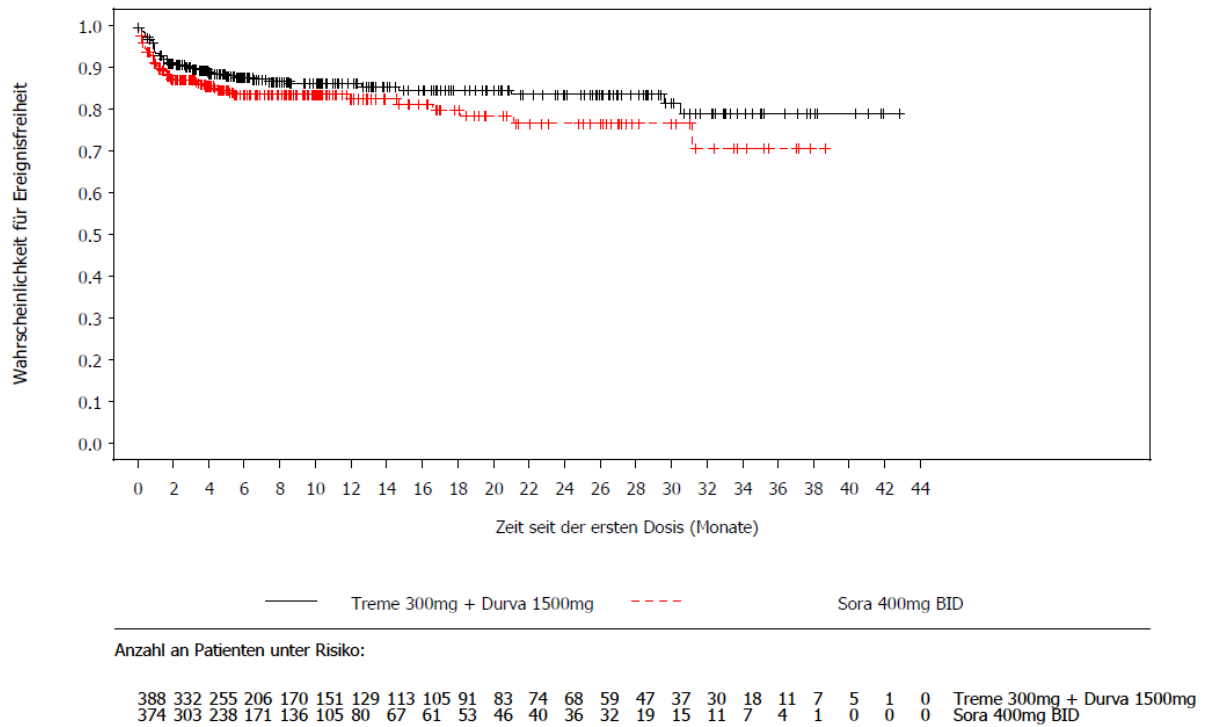


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HIMALAYA-Studie, SAS, Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [66]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergebnisse der IMbrave150-Studie

Tabelle 4-48: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (IMbrave150-Studie)

| IMbrave150-Studie Endpunkt | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | | | Sorafenib | | | Behandlungseffekt Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib |
|--|---|------------|----------------------------|-----------|------------|----------------------------|---|
| | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] | N | n (%) | Median in Monaten [95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert ^a |
| Unerwünschte Ereignisse | 368 | 361 (98,1) | k. A. | 174 | 171 (98,3) | k. A. | 0,61 [0,51;0,75]; <0,0001 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 368 | 146 (39,7) | k. A. | 174 | 52 (29,9) | k. A. | 1,10 [0,80;1,51]; 0,5698 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | 368 | 236 (64,1) | k. A. | 174 | 104 (59,8) | k. A. | 0,80 [0,63;1,01]; 0,0652 |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 368 | 62 (16,8) | k. A. | 174 | 19 (10,9) | k. A. | 1,06 [0,63;1,79]; 0,8153 |

Analysepopulation: SAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte)
 Datenschnitt: 29. November 2019 (Globale Studienpopulation) und 29. August 2019 (China-Erweiterungskohorte)
 a: Effektschätzung und 95%-KI aus einem unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modell; p-Wert via unstratifiziertem *Log-Rank*-Test.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: In Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65]

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (98,1% versus 98,3%). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib (HR [95%-KI]: 0,61 [0,51;0,75], $p < 0,0001$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden unter der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab häufiger beobachtet als unter der Behandlung mit Sorafenib (39,7% versus 29,9%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 1,10 [0,80;1,51]; p=0,5698).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Unter der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigten sich häufiger schwere unerwünschte Ereignisse als unter der Behandlung mit Sorafenib (64,1% versus 59,8%). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (HR [95%-KI]: 0,80 [0,63;1,01]; p=0,0652).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten unter der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab häufiger auf als unter der Behandlung mit Sorafenib (16,8% versus 10,9%). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse beobachtet (HR [95%-KI]: 1,06 [0,63;1,79]; p=0,8153).

Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse der unerwünschten Ereignisse liegen für die Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 29. November 2019 für die Globale Studienpopulation und 29. August 2019 für die China-Erweiterungskohorte) nicht vor [63]. Kaplan-Meier-Kurven für die Globale Studienpopulation der IMbrave150-Studie als Annäherung an die Ergebnisse der Gesamtpopulation befinden sich in Abbildung 15 bis Abbildung 18.

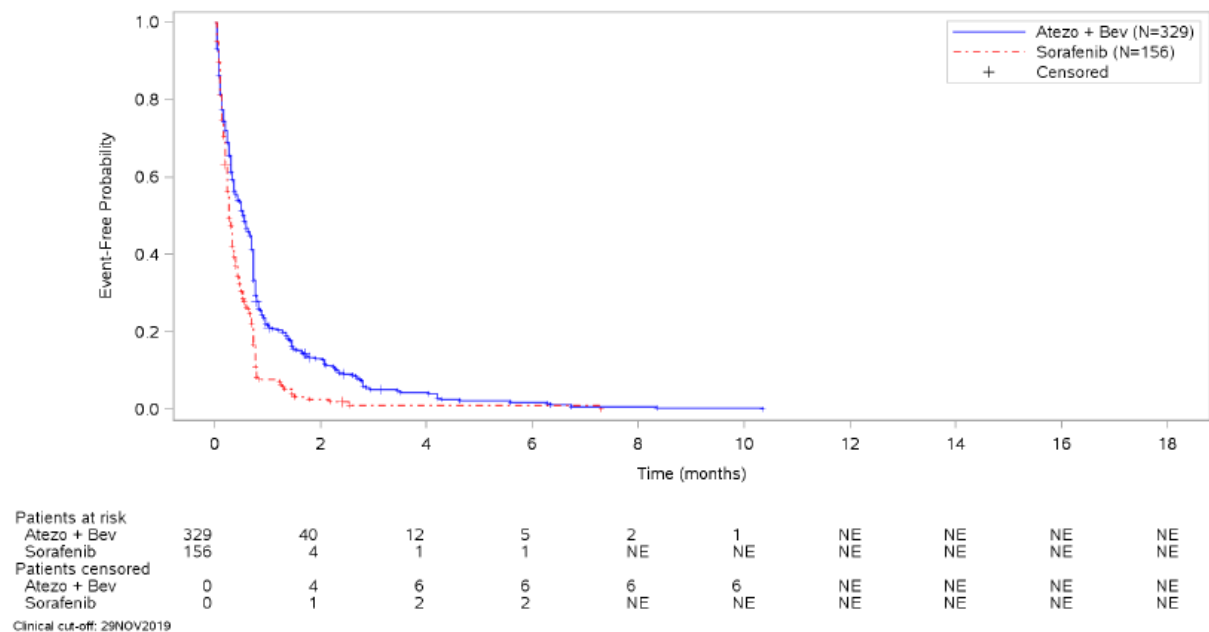


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

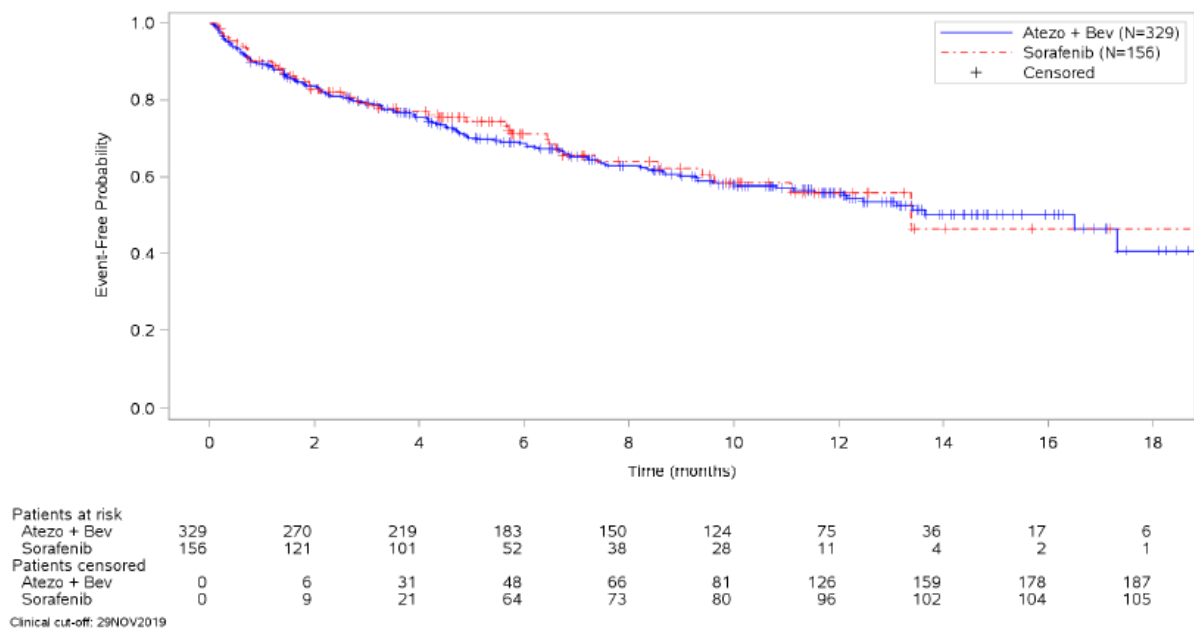


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

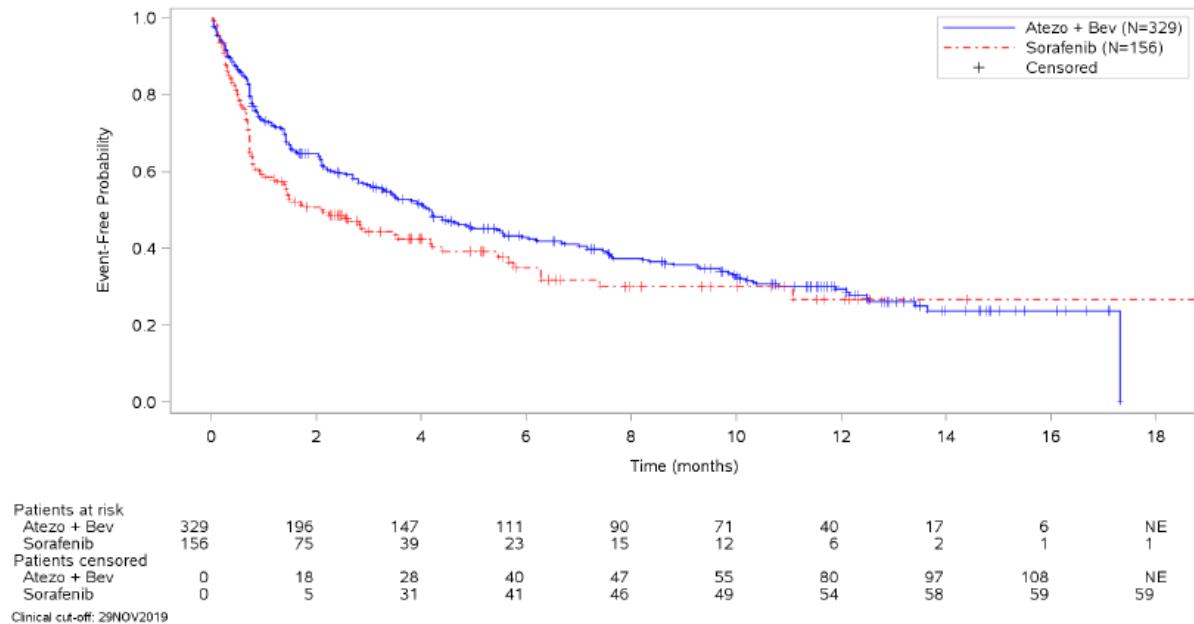


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

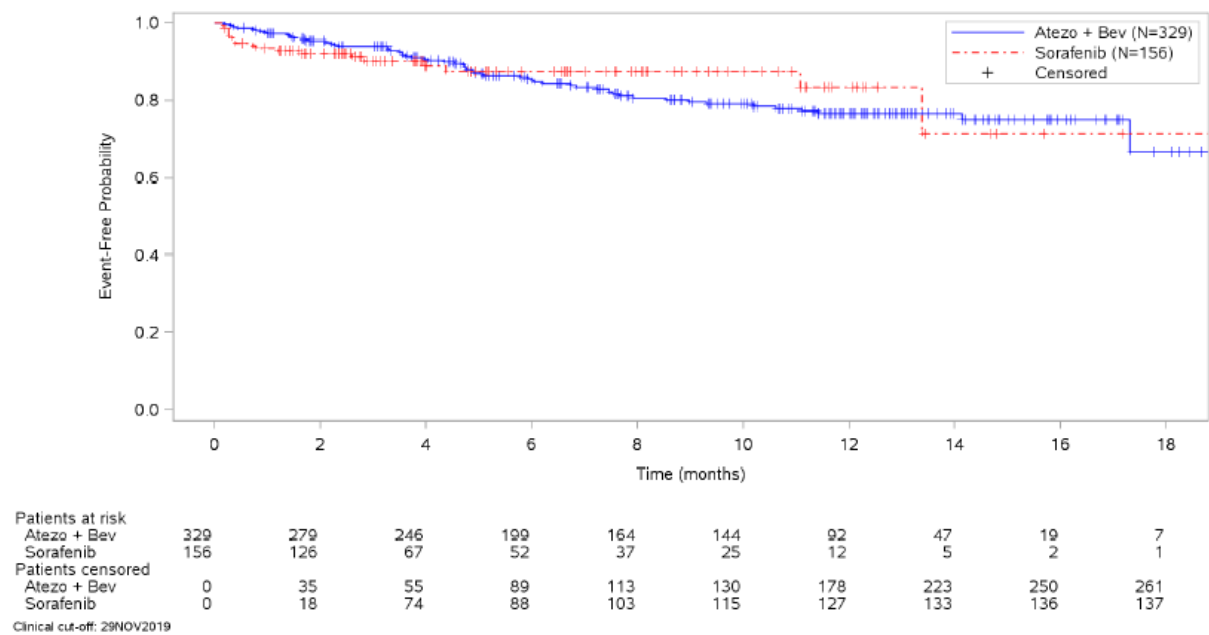


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IMbrave150-Studie, SAS, Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. November 2019). Quelle: [65]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Sowohl für STRIDE im Vergleich zu Sorafenib als auch für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib liegt jeweils nur eine RCT vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt. Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse ist nicht möglich, da keine direkt vergleichende Studie von STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (STRIDE im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)

| Endpunkt | STRIDE vs. Sorafenib ^a (HIMALAYA) | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib ^b (IMbrave150) | Indirekter Vergleich STRIDE vs. Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab |
|--|---|--|--|
| | HR [95%-KI]; p-Wert | HR [95%-KI]; p-Wert | HR [95%-KI]; p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse | 0,76 [0,66;0,88]; 0,0003 | 0,61 [0,51;0,75]; <0,0001 | 1,25 [0,97;1,61]; 0,0890 |
| Schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse | 1,30 [1,02;1,66]; 0,0344 | 1,10 [0,80;1,51]; 0,5698 | 1,18 [0,79;1,76]; 0,4132 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) | 0,80 [0,66;0,97]; 0,0217 | 0,80 [0,63;1,01]; 0,0652 | 1,00 [0,74;1,35]; 1,0000 |
| Behandlungs- abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 0,74 [0,51;1,06]; 0,0988 | 1,06 [0,63;1,79]; 0,8153 | 0,70 [0,37;1,32]; 0,2676 |

a: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 27. August 2021
b: Analysepopulation: SAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 29. November 2019 (Globale Studienpopulation) und 29. August 2019 (China-Erweiterungskohorte)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [65, 66, 76]

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich für STRIDE im direkten Vergleich zu Sorafenib ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von STRIDE hinsichtlich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (HIMALAYA-Studie: HR [95%-KI]: 0,76 [0,66;0,88]; p=0,0003) und der Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (HIMALAYA-Studie: HR [95%-KI]: 0,80 [0,66;0,97]; p=0,0217); bezüglich der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich im direkten Vergleich von STRIDE gegenüber Sorafenib ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von STRIDE (HIMALAYA-Studie: HR [95%-KI]: 1,30 [1,02;1,66]; p=0,0344). Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigt sich zwischen den beiden Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt sich im direkten Vergleich zu Sorafenib ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in

Kombination mit Bevacizumab hinsichtlich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (IMbrave150-Studie: HR [95%-KI]: 0,61 [0,51;0,75]; $p < 0,0001$). Hinsichtlich der weiteren betrachteten Gesamtraten zeigen sich zwischen den beiden Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt vergleichbare Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,25 [0,97;1,61]; $p = 0,0890$), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,18 [0,79;1,76]; $p = 0,4132$), schwerer unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,00 [0,74;1,35]; $p = 1,0000$) sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,70 [0,37;1,32]; $p = 0,2676$).

4.3.2.1.4 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.

Für indirekte Vergleiche werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt und berichtet. Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen, daher besitzen indirekte Vergleiche bereits auf Basis der Gesamtpopulation eine limitierte Aussagesicherheit. Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche sind folglich nicht mehr sinnvoll interpretierbar. Aus diesem Grund wird von der Untersuchung weiterer potenzieller Effektmotifikatoren im Rahmen einer Subgruppenanalyse abgesehen.

Für die HIMALAYA-Studiendaten sind Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Mortalität sowie die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.1.5 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).

HIMALAYA-Studie (D419CC00002)

A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA)

Quellen:

- Studienbericht [12, 14]
- Zusatzauswertungen [66, 76]
- Studienregistereinträge [54-58]

IMbrave150-Studie

A Phase III, Openlabel, Randomized Study of Atezolizumab in Combination with Bevacizumab Compared with Sorafenib in Patients with Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (IMbrave150).

Quellen:

- Modul 4 [65]
- IQWiG-Nutzenbewertung, Addendum zur Nutzenbewertung [63, 64]
- Studienpublikationen [6, 48-53]
- Studienregistereinträge [60-62]
- Zusatzauswertungen [76]

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 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab wurde vom G-BA zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert:

- Personen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* A oder keiner Leberzirrhose, Erstlinientherapie
- Personen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* B, Erstlinientherapie

Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC mit *Child-Pugh-Score* Klasse B

Für die Patientenpopulation der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC mit *Child-Pugh-Score* Klasse B ohne systemische Vortherapie wurde in der systematischen Literatur- und Studienregistersuche keine adäquate direktvergleichende Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1). In der systematischen Literatur- und Studienregistersuche zum indirekten Vergleich wurde für das zu bewertende Arzneimittel die HIMALAYA-Studie identifiziert (Abschnitt 4.3.2.1.1.5). Da die HIMALAYA-Studie nahezu keine Patient:innen mit *Child-Pugh* B umfasst, konnte für diese Patient:innen allerdings kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Für diese Patientenpopulation kann folglich keine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise erfolgen.

Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC mit *Child-Pugh-Score* Klasse A oder keiner Leberzirrhose

Für die Patientenpopulation der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC mit *Child-Pugh-Score* Klasse A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie liegt für den Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab keine direkt vergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt daher auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. [16] über den Brückenkomparator Sorafenib. Für das zu bewertende Arzneimittel wurde die HIMALAYA-Studie und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie die IMbrave150-Studie identifiziert.

Die beiden zugrundeliegenden RCT HIMALAYA und IMbrave150 wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit untersucht (Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Die Studien weisen trotz der aufgeführten Limitationen eine hinreichende Vergleichbarkeit in ihren strukturellen Merkmalen auf. Damit

eignen sich die beiden Studien für die Ableitung des Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab.

Sowohl die HIMALAYA- als auch die IMbrave150-Studie sind randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studien. Diese gemäß ICH GCP durchgeführten RCT der Phase-III entsprechen grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für RCT. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurden durch kontinuierliches Monitoring der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt.

Durch das offene Studiendesign der HIMALAYA- und der IMbrave150-Studie war eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen nicht gegeben. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der mögliche Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wurde jeweils auf Endpunktebene berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide Studien als niedrig einzustufen. Die Studienqualität ist damit jeweils als hoch anzusehen.

Es wurden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurde der jeweils letzte Datenschnitt verwendet, für den Ergebnisse für die relevante Population vorlagen. Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet. Für die unerwünschten Ereignisse ist ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den indirekten Vergleich nicht auszuschließen.

Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen. Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz ließe sich, bezogen auf die Wahrscheinlichkeit für den indirekten Vergleich, insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten, sofern keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen. Somit sind die eingeschlossenen Studien für die Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet.

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.

Das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers umfasst erwachsene Patient:innen mit HCC im fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren Stadium (Patient:innen im BCLC-Stadium B, die nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet sind, sowie im BCLC-Stadium C), die eine Therapie mit palliativer Zielsetzung erhalten. Bei der Wahl der geeigneten Therapie sind neben der Verlängerung des Überlebens die Verträglichkeit und der Erhalt einer guten Lebensqualität wichtige Kriterien. Die Kombination der zwei verschiedenen, aber komplementär wirkenden Immuncheckpoint-Inhibitoren Tremelimumab und Durvalumab ist eine sinnvolle Strategie für die Therapie des HCC, welche eine langanhaltende antitumorale Immunantwort auslösen kann.

Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende und zulassungsbedingende randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie HIMALAYA zeigte für die Behandlung mit einer einmaligen Gabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab Monotherapie (STRIDE), gegenüber Sorafenib – dem vormals langjährigen Therapiestandard in der Erstlinie – folgende Vorteile [11]:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer gleichzeitig höheren Ansprechrate, mit erstmalig in dieser Indikation vorliegenden 3-Jahres-Überlebensdaten für eine Kombinationsimmuntherapie,
- ein Vorteil im Gesamtüberleben für nahezu alle Subgruppen, insbesondere auch bei Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion (ALBI-Score 2/3) und Patient:innen mit nicht viraler Ätiologie des HCC,
- ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil,
- eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- ein gleichbleibendes Nebenwirkungsprofil, insbesondere auch ohne Zunahme schwerer Lebertoxizität.

Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte und der gut erhaltenen Lebensqualität hat die ESMO für die Behandlung mit einer einmaligen Gabe von Tremelimumab in Kombination mit

Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab Monotherapie (STRIDE) die höchste Punktzahl von 5 der MCBS für eine substanzielle Verbesserung vergeben [15].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab und Bevacizumab erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. über den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte betrachtet: Gesamtüberleben, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Gesundheitsstatus können aufgrund der methodischen Begrenzungen eines indirekten Vergleichs nach Bucher aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte nicht herangezogen werden.

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Endpunkt | Vergleich gegenüber Sorafenib HR [95%-KI] p-Wert | | Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--|--|--|
| | STRIDE vs. Sorafenib | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib | | |
| Mortalität | | | | |
| Gesamtüberleben | 0,78 [0,66;0,92]; 0,0035^a | 0,66 [0,52;0,83]; <0,001^b | 1,18 [0,89;1,57]; 0,2464 | Vergleichbares Gesamtüberleben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | |
| Gesamtraten unerwünschter Ereignisse | | | | Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^e |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | 1,30 [1,02;1,66]; 0,0344^c | 1,10 [0,80;1,51]; 0,5698 ^d | 1,18 [0,79;1,76]; 0,4132 | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥3) | 0,80 [0,66;0,97]; 0,0217^c | 0,80 [0,63;1,01]; 0,0652 ^d | 1,00 [0,74;1,35]; 1,0000 | |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | 0,74 [0,51;1,06]; 0,0988 ^c | 1,06 [0,63;1,79]; 0,8153 ^d | 0,70 [0,37;1,32]; 0,2676 | |
| a: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 27. August 2021 b: Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 31. August 2020 c: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 27. August 2021 d: Analysepopulation: SAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 29. November 2019 (Globale Studienpopulation) und 29. August 2019 (China-Erweiterungskohorte) e: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Im Einzelnen begründet sich die Vergleichbarkeit von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber Atezolizumab und Bevacizumab unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigte sich für die einmalige Gabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab Monotherapie (STRIDE), im Vergleich zu Sorafenib in der HIMALAYA-Studie erstmalig für eine duale Checkpoint-Inhibition ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,78 [0,66;0,92]; p=0,0035).

Konsistent damit, dass sowohl mit STRIDE als auch mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Sorafenib erreicht wurde, zeigte der adjustierte indirekte Vergleich zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein vergleichbares Gesamtüberleben (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,18 [0,89;1,57]; p=0,2464).

Sicherheit und Verträglichkeit

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in der HIMALAYA-Studie unter der Behandlung mit STRIDE seltener als unter der Behandlung mit Sorafenib (13,7% versus 16,8%). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsabbruches aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen STRIDE und Sorafenib.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigte vergleichbare Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der HIMALAYA-Studie unter der Behandlung mit STRIDE häufiger auf als unter der Behandlung mit Sorafenib (40,5% versus 29,7%). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von STRIDE.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigte vergleichbare Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der HIMALAYA-Studie zeigte sich für STRIDE im direkten Vergleich zu Sorafenib ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von STRIDE in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten unter der Behandlung mit STRIDE mit vergleichbarer Häufigkeit auf wie unter der Behandlung mit Sorafenib (54,4% versus 56,1%).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab waren die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 vergleichbar.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Der vorgelegte direkte und adjustierte indirekte Vergleich zur HIMALAYA-Studie haben gezeigt, dass STRIDE gegenüber Sorafenib eine vorteilhafte und gegenüber der vom G-BA neu definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab eine gleichwertige Therapiealternative darstellt.

Die Ergebnisse für STRIDE zeigen im direkten Vergleich zu Sorafenib ein um 22% verringertes Risiko zu versterben, sowie eine Verlängerung des medianen Überlebens um 2,6 Monate. Zudem liegen nun erstmals in der vorliegenden Indikation für eine Kombinationsimmuntherapie 3-Jahres-Überlebensdaten vor, ein zeitlicher Meilenstein, der insbesondere in dieser Indikation nur schwer zu erreichen ist. Somit unterstreichen diese Ergebnisse den deutlichen und nachhaltigen Vorteil von STRIDE gegenüber Sorafenib.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zur HIMALAYA-Studie zeigt, dass STRIDE gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab eine vergleichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht.

Unter Berücksichtigung des vergleichbaren Gesamtüberlebens sowie aufgrund von nicht statistisch signifikanten Ergebnissen und möglicher Verzerrung der Verträglichkeitsendpunkte wird in der Gesamtschau gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab **ein Zusatznutzen nicht beansprucht**.

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 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A oder keiner Leberzirrhose | Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^a |
| Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B | Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen |
| a: Der adjustierte indirekte Vergleich von STRIDE gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben sowie eine gleichwertige Verträglichkeit. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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.

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine direktvergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Zur Identifizierung potenzieller Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab eignen, wurde eine systematische Literatur- und Registerrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels wurde in dieser Recherche die HIMALAYA-Studie identifiziert, auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie die IMbrave150-Studie.

Die für die indirekten Vergleiche identifizierten Studien wurden hinsichtlich der Ähnlichkeit bezogen auf das Studiendesign und die Patientencharakteristika bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3).

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) 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

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Abedin N, Trojan J. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Gastroenterologie up2date. 2020;16(03):221-33.
2. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2005;7(1):26-34.
3. Patel N, Yopp AC, Singal AG. Diagnostic delays are common among patients with hepatocellular carcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(5):543-9.
4. Graziadei I. Systemische Therapie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom. J Gastroenterol Hepatol Erkrank. 2020;18(3):72-8.
5. Cheng AL, Hsu C, Chan SL, Choo SP, Kudo M. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2020;72(2):307-19.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

6. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-73.
7. Ehmer U. Neue HCC-Therapien: Ist Atezolizumab + Bevacizumab jetzt immer Erstlinie? *HepNet Journal.* 2020;2:10-3.
8. Hsu C, Rimassa L, Sun HC, Vogel A, Kaseb AO. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: evaluation and management of adverse events associated with atezolizumab plus bevacizumab. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211031141.
9. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
10. Weledji EP, Enow Orock G, Ngowe MN, Nsagha DS. How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(3):71-6.
11. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(4_suppl):379.
12. AstraZeneca. D419CC00002: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). Clinical Study Report Appendix 14. Summary Tables and Figures, and Listings 2022
13. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(4):592-6.
14. AstraZeneca. D419CC00002: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). Clinical Study Report 2022
15. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. 2022. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-358-1>. [Zugriff am: 31.01.2023]
16. 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):683-91.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 15. Dezember. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 30.01.2023]
19. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
20. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry . 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>. [Zugriff am: 30.01.2023]

21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
22. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2607-12.
23. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1008-14.
24. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellären Karzinoms und biliärer Karzinome (Langversion). Version 3.0 - Juli 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4res_Karzinome_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 19.01.2023]
26. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2946-54.
27. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
28. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol*. 2009;20(3):460-4.
29. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A, et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(1):26-32.
30. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *EJC SUPPLEMENTS*. 2012;10:141-9.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
32. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796-807.
33. Blazeby JM, Currie E, Zee BC, Chie WC, Poon RT, Garden OJ, et al. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma, the EORTC QLQ-HCC18. *Eur J Cancer*. 2004;40(16):2439-44.
34. Chie WC, Blazeby JM, Hsiao CF, Chiu HC, Poon RT, Mikoshiba N, et al. International cross-cultural field validation of an European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module for patients with primary liver cancer, the European

- Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire HCC18. *Hepatology*. 2012;55(4):1122-9.
35. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2021/01/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf>. [Zugriff am: 30.01.2023]
36. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
37. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
38. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-21.
39. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*. 2013;8(8):997-1003.
40. Eser S, Goksel T, Erbaycu AE, Baydur H, Basarik B, Yanik AO, et al. Comparison of generic and lung cancer-specific quality of life instruments for predictive ability of survival in patients with advanced lung cancer. *Springerplus*. 2016;5(1):1833.
41. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
42. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
43. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E6 (R2) Guideline for good clinical practice E6 (R2). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
44. National Cancer Institute (NCI). Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE®). 2022. Verfügbar unter: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/overview.html>. [Zugriff am: 30.01.2023]
45. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1051-9.
46. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(9).
47. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res*. 2014;23(1):257-69.
48. Casak SJ, Donoghue M, Fashoyin-Aje L, Jiang X, Rodriguez L, Shen YL, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Bevacizumab for the Treatment of Patients

- with Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(7):1836-41.
49. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-905.
 50. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):991-1001.
 51. Qin S, Ren Z, Feng YH, Yau T, Wang B, Zhao H, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. *Liver Cancer.* 2021;10(4):296-308.
 52. Salem R, Li D, Sommer N, Hernandez S, Verret W, Ding B, et al. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the IMbrave150 trial. *Cancer Med.* 2021;10(16):5437-47.
 53. Li D, Toh HC, Merle P, Tsuchiya K, Hernandez S, Verret W, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from Older Adults Enrolled in the IMbrave150 Randomized Clinical Trial. *Liver Cancer* 2022;6(11).
 54. ClinicalTrials.gov. Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298451>. [Zugriff am: 27.01.2023]
 55. EU-CTR. 2016-005126-11 - Titel: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-005126-11/DE>. [Zugriff am: 27.01.2023]
 56. ICTRP. CTRI/2018/01/011353 - Titel: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=CTRI/2018/01/011353>. [Zugriff am: 30.01.2023]
 57. ICTRP. EUCTR2016-005126-11-DE - Titel: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005126-11-DE>. [Zugriff am: 30.01.2023]
 58. ICTRP. EUCTR2016-005126-11-ES - Titel: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). 2018. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005126-11-ES>. [Zugriff am: 30.01.2023]
 59. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan Stephen L, Kelley Robin K, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence.* 2022;1(8):EVIDoa2100070.
 60. ClinicalTrials.gov. NCT03434379 - Titel: A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma.

2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434379>. [Zugriff am: 27.01.2023]
61. EU-CTR. 2017-003691-31 - Titel: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB COMPARED WITH SORAFENIB IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003691-31>. [Zugriff am: 27.01.2023]
62. ICTRP. NCT03434379 - Titel: A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434379>. [Zugriff am: 30.01.2023]
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1102. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A20-97. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4485/2021-05-20_Addendum-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1061. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
65. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Atezolizumab (Tecentriq®). Modul 4. Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4270/2020-11-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
66. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie D419CC00002. 2023.
67. Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(27):2991-3001.
68. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9047910E498E9FD7D0912F77720709BE.internet101?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 18.01.2023]
69. Kane RC, Farrell AT, Madabushi R, Booth B, Chattopadhyay S, Sridhara R, et al. Sorafenib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*. 2009;14(1):95-100.
70. Heinrich S, Sprinzl M, Schmidtmann I, Heil E, Koch S, Czauderna C, et al. Validation of prognostic accuracy of MESH, HKLC, and BCLC classifications in a large German cohort of hepatocellular carcinoma patients. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(4):444-52.
71. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma

- patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):279-89.
72. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T, Lappas K, Graen N, Kunstmann I, et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(10):1730-8.
73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Erstergebnisse). 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 17.01.2023]
74. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6.
75. 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 Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf. [Zugriff am: 30.01.2023]
76. AstraZeneca. Adjustierter indirekter Vergleich von Durvalumab+Tremelimumab gegenüber Atezolizumab+Bevacizumab anhand der Studien HIMALAYA und IMbrave150. 2023.

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 ²²] – 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 |

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Embase Classic+Embase 1947 to 2023 January 31 [emczd]; | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1947 to 2023 January 31 | |
| Suchfilter | nach Wong et al. 2006 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp liver cancer/ | 310647 |
| 2 | Exp hepatocellular carcinoma/ or HCC/ or liver carcinoma/ or liver tumor/ or hepatic cancer/ | 274751 |
| 3 | 1 or 2 | 350035 |
| 4 | (hepatocellular* or hepatic* or liver* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hepatocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*).mp. | 7992985 |
| 5 | 3 or 4 | 7993451 |
| 6 | (Tremelimumab or IMJUDO or ticilimumab or MEDI1123 or MEDI 1123 or MEDI-1123 or CP675,206 or CP 675,206 or CP-675,206 or CP675206 or CP 675206 or CP-675206 or CP 675 or CP675 or CP-675 or CP675 cpd).mp | 3841 |
| 7 | 745013-59-6.rn. | 3558 |
| 8 | 6 or 7 | 3841 |
| 9 | 5 and 8 | 3771 |
| 10 | (random* or double-blind*).tw. | 1969928 |
| 11 | placebo*.mp. | 523465 |
| 12 | 10 or 11 | 2200083 |
| 13 | 9 and 12 | 900 |

Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 31, 2023 [ppezv]; |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 01.02.2023 |
| Zeitsegment | 1946 to January 31, 2023 |
| Suchfilter | nach Wong et al. 2006 |

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

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|----------|
| 1 | exp Liver Neoplasms/ | 189560 |
| 2 | Exp hepatocellular carcinoma/ or HCC/ or liver cell carcinoma/ or liver tumor/ or hepatic cancer/ | 176892 |
| 3 | 1 or 2 | 189560 |
| 4 | (hepatocellular* or hepatic* or liver* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hepatocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumor?r*).mp. | 5586591 |
| 5 | 3 or 4 | 5586591 |
| 6 | (Tremelimumab or IMJUDO or ticilimumab or MEDI1123 or MEDI 1123 or MEDI-1123 or CP675,206 or CP 675,206 or CP-675,206 or CP675206 or CP 675206 or CP-675206 or CP 675 or CP675 or CP-675 or CP675 cpd).mp | 477 |
| 7 | 5 and 6 | 447 |
| 8 | randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. | 1070887 |
| 9 | 7 and 8 | 88 |

Tabelle 4-60 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2022 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to January 31, 2023 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed]; | |
|------------------------|--|----------|
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Zeitsegment | December 2022; 2005 to January 31, 2023; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Liver Neoplasms/ | 3530 |
| 2 | Exp hepatocellular carcinoma/ or HCC/ or liver cell carcinoma/ or liver tumor/ | 2137 |
| 3 | 1 or 2 | 3530 |
| 4 | (hepatocellular* or hepatic* or liver* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hepatocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumor?r*).mp. | 310296 |
| 5 | 3 or 4 | 310296 |
| 6 | (Tremelimumab or IMJUDO or ticilimumab or MEDI1123 or MEDI 1123 or MEDI-1123 or CP675,206 or CP 675,206 or CP-675,206 or CP675206 or CP 675206 or CP-675206 or CP 675 or CP675 or CP-675 or CP675 cpd).mp | 394 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|--------------|----------|
| 7 | 5 and 6 | 383 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-A1.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Tabelle 4-61 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

| Datenbankname | Embase Classic+Embase 1947 to 2023 January 31 [emczd]; | |
|------------------------|--|----------|
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1947 to 2023 January 31 | |
| Suchfilter | nach Wong et al. 2006 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp liver cancer/ | 310647 |
| 2 | Exp hepatocellular carcinoma/ or HCC/ or liver carcinoma/ or liver tumor/ or hepatic cancer/ | 274751 |
| 3 | 1 or 2 | 350035 |
| 4 | (hepatocellular* or hepatic* or liver* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hepatocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*).mp. | 7992985 |
| 5 | 3 or 4 | 7993451 |
| 6 | (Atezolizumab or Tecentriq* or MPDL3280A or MPDL 3280A or RG7446 or RG 7446 or RO5541267 or 5541267 or 1422185-06-5 or 1380723-44-3 or 52CMI0WC3Y).mp. | 13368 |
| 7 | 1380723-44-3.rn. | 11919 |
| 8 | 6 or 7 | 13368 |
| 9 | (Bevacizumab or Avastin* or RO4876646 or RO 4876646 or RO-4876646 or RG435 or RG 435 or RG-435 or R435 or R-435 or R 435).mp. | 72515 |
| 10 | 216974-75-3.rn. | 61366 |
| 11 | 9 or 10 | 72515 |

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

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--------------------------------|----------|
| 12 | 8 and 11 | 3559 |
| 13 | (random* or double-blind*).tw. | 1969928 |
| 14 | placebo*.mp. | 523465 |
| 15 | 13 or 14 | 2200083 |
| 16 | 5 and 12 and 15 | 794 |

Tabelle 4-62 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 31, 2023 [ppezv]; | |
|------------------------|---|----------|
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to January 31, 2023 | |
| Suchfilter | nach Wong et al. 2006 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Liver Neoplasms/ | 189560 |
| 2 | Exp hepatocellular carcinoma/ or HCC/ or liver carcinoma/ or liver tumor/ or hepatic cancer/ | 176892 |
| 3 | 1 or 2 | 189560 |
| 4 | (hepatocellular* or hepatic* or liver* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hepatocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*).mp. | 5594580 |
| 5 | 3 or 4 | 5594580 |
| 6 | (Atezolizumab or Tecentriq* or MPDL3280A or MPDL 3280A or RG7446 or RG 7446 or RO5541267 or 5541267 or 1422185-06-5 or 1380723-44-3 or 52CMI0WC3Y).mp. | 2758 |
| 7 | (Bevacizumab or Avastin* or RO4876646 or RO 4876646 or RO-4876646 or RG435 or RG 435 or RG-435 or R435 or R-435 or R 435).mp. | 22359 |
| 8 | 6 and 7 | 617 |
| 9 | randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. | 1070887 |
| 10 | 5 and 8 and 9 | 118 |

Tabelle 4-63 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2022 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to January 31, 2023 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed]; | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Zeitsegment | December 2022; 2005 to January 31, 2023; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Liver Neoplasms/ | 3530 |
| 2 | Exp hepatocellular carcinoma/ or HCC/ or liver carcinoma/ or liver tumor/ or hepatic cancer/ | 3529 |
| 3 | 1 or 2 | 3530 |
| 4 | (hepatocellular* or hepatic* or liver* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hepatocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*).mp. | 310831 |
| 5 | 3 or 4 | 310831 |
| 6 | (Atezolizumab or Tecentriq* or MPDL3280A or MPDL 3280A or RG7446 or RG 7446 or RO5541267 or 5541267 or 1422185-06-5 or 1380723-44-3 or 52CMI0WC3Y).mp. | 1261 |
| 7 | (Bevacizumab or Avastin* or RO4876646 or RO 4876646 or RO-4876646 or RG435 or RG 435 or RG-435 or R435 or R-435 or R 435).mp. | 7553 |
| 8 | 6 and 7 | 340 |
| 9 | 5 and 8 | 340 |

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

| | | |
|--|---|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ClinicalTrials.gov | |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search | |
| Suchstrategie | Condition or disease: | (liver cancer OR hepatocellular carcinoma OR HCC OR liver cell carcinoma OR liver tumor OR adenocarcinoma liver OR Hepatoma) |
| | Intervention/treatment: | (Tremelimumab OR IMJUDO OR ticilimumab OR MEDI1123 OR (MEDI 1123) OR MEDI-1123 OR CP675,206 OR CP 675,206 OR CP-675,206 OR CP675206 OR CP 675206 OR CP-675206 OR (CP 675) OR CP675 OR CP-675 OR (CP675 cpd)) |
| | Other terms | |
| Treffer | 55 | |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 01.02.2023 |
| Suchstrategie | ((liver cancer) OR HCC OR (liver cell carcinoma) OR (liver tumor) OR (adenocarcinoma liver) OR Hepatoma) AND (Tremelimumab OR IMJUDO OR ticilimumab OR MEDI1123 OR (MEDI 1123) OR MEDI-1123 OR CP675,206 OR CP 675,206 OR CP-675,206 OR CP675206 OR CP 675206 OR CP-675206 OR (CP 675) OR CP675 OR CP-675 OR (CP675 cpd)) |
| Treffer | 65 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | WHO International Clinical Trial Registry Platform |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ |
| Datum der Suche | 01.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | ((liver cancer) OR HCC OR (liver cell carcinoma) OR (liver tumor) OR (adenocarcinoma liver) OR Hepatoma) AND (Tremelimumab OR IMJUDO OR ticilimumab OR MEDI1123 OR (MEDI 1123) OR MEDI-1123 OR CP675,206 OR CP 675,206 OR CP-675,206 OR CP675206 OR CP 675206 OR CP-675206 OR (CP 675) OR CP675 OR CP-675 OR (CP675 cpd)) |
| Treffer | 22 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-B1.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

| | | |
|--|---|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ClinicalTrials.gov | |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search | |
| Suchstrategie | Condition or disease: | (liver cancer OR hepatocellular carcinoma OR HCC OR liver cell carcinoma OR liver tumor OR adenocarcinoma liver OR Hepatoma) |
| | Intervention/treatment: | (Bevericizumab OR Avastin OR RO4876646 OR (RO 4876646) OR RO-4876646) AND (Atezolizumab OR Tecentriq OR MPDL3280A OR (MPDL 3280A) OR RG7446 OR (RG 7446) OR RO5541267 OR 5541267 OR 1380723-44-3) |
| | Other terms | |
| Treffer | 62 | |

| | | |
|--|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU Clinical Trials Register | |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Suchstrategie | ((liver cancer) OR HCC OR (liver cell carcinoma) OR (liver tumor) OR (adenocarcinoma liver) OR Hepatoma) AND ((Bevericizumab OR Avastin OR RO4876646 OR (RO 4876646) OR RO-4876646) AND (Atezolizumab OR Tecentriq OR MPDL3280A OR (MPDL 3280A) OR RG7446 OR (RG 7446) OR RO5541267 OR 5541267 OR 1380723-44-3)) | |
| Treffer | 28 | |

| | | |
|--|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | WHO International Clinical Trial Registry Platform | |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ | |
| Datum der Suche | 01.02.2023 | |
| Eingabeoberfläche | Standard Search | |
| Suchstrategie | ((liver cancer) OR HCC OR (liver cell carcinoma) OR (liver tumor) OR (adenocarcinoma liver) OR Hepatoma) AND ((Bevericizumab OR Avastin OR RO4876646 OR (RO 4876646) OR RO-4876646) AND (Atezolizumab OR Tecentriq OR MPDL3280A OR (MPDL 3280A) OR RG7446 OR (RG 7446) OR RO5541267 OR 5541267 OR 1380723-44-3)) | |
| Treffer | 52 | |

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 5).

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Tabelle 4-64 (Anhang): Ausgeschlossene Volltexte aus der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|------------|--|------------------------------|
| 1. | Agirrezabal I, Brennan V.K, Colaone F, Shergill S, Pereira H, Chatellier G, Vilgrain V, (et al.), 2022, Transarterial Radioembolization Versus Atezolizumab-Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Time to Deterioration in Quality of Life, <i>Advances in Therapy</i> , 39(5) (pp 2035-2051) | A5 anderer Studientyp |
| 2. | Lee M.S, Verret W, Hack S.P, Spahn J, Liu B, Abdullah H, Wang Y, Lee K.-H, Bang Y.-J, Bendell J, Chao Y, Chen J.-S, Chung H.C, Davis S.L, Dev A, Gane E, George B, He A.R, Hochster H, Hsu C.-H, Ikeda M, Lee J, Lee M, Mahipal A, Manji G, Morimoto M, Numata K, Pishvaian M, Qin S, Ryan D, Ryoo B.-Y, Sasahira N, Stein S, Strickler J, Tebbutt N, (et al.), 2020, Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study, <i>The Lancet Oncology</i> , 21(6) (pp 808-820) | A3 andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------------|
| 3. | Maesaka K. Sakamori R. Yamada R. Doi A. Tahata Y. Miyazaki M. Ohkawa K. Mita E. Iio S. Nozaki Y. Yakushijin T. Imai Y. Kodama T. Hikita H. Tatsumi T. Takehara T, (et al.), 2022, Comparison of atezolizumab plus bevacizumab and lenvatinib in terms of efficacy and safety as primary systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma, Hepatology research. 2022. United Kingdom John Wiley and Sons Inc , | A5 anderer Studientyp |
| 4. | Mohamed YI, Duda DG, Awiwi MO, Lee SS, Altameemi L, Xiao L, Morris JS, Wolff RA, Elsayes KM, Hatia RI, Qayyum A, Chamseddine SM, Rashid A, Yao JC, Mahvash A, Hassan MM, Amin HM, Kaseb AO, (et al.), 2022, Plasma growth hormone is a potential biomarker of response to atezolizumab and bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma patients, Oncotarget, 13:1314-1321 | A5 anderer Studientyp |

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

Tabelle 4-65 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|--------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 55 | 55 (Nr. 1 – 55) | 0 |
| EU-CTR | 65 | 65 (Nr. 56 – 120) | 0 |
| WHO-ICTRP | 22 | 22 (Nr. 121 – 142) | 0 |
| Summe | 142 | 142 | 0 |

Tabelle 4-66 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|---|------------------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1. | NCT01008358 | Phase II Trial of Anti-CTLA-4 Human Monoclonal Antibody CP-675,206 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01008358 | A5 anderer Studientyp |
| 2. | NCT01658878 | A Phase 1/2, Dose-escalation, Open-label, Non-comparative Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects With or Without Chronic Viral Hepatitis; and a Randomized, Open-label Study of Nivolumab vs Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects Who Are Naive to Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658878 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------------|
| 3. | NCT01853618 | A Pilot Study of Tremelimumab - A Monoclonal Antibody Against CTLA-4 in Combination With Trans-Arterial Catheter Chemoembolization (TACE), Radiofrequency Ablation (RFA), or Cryoablation in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01853618 | A2 andere Intervention |
| 4. | NCT02239900 | Phase I/II Trial of Ipilimumab (Immunotherapy) and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02239900 | A2 andere Intervention |
| 5. | NCT02519348 | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination With Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519348 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 6. | NCT02754856 | Pilot Study Assessing the Safety and Tolerability of the Neoadjuvant Use of Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Plus Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754856 | A1 andere Population |
| 7. | NCT02821754 | A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02821754 | A1 andere Population |
| 8. | NCT03005002 | A Pilot Feasibility Study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer to the Liver. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03005002 | A5 anderer Studientyp |
| 9. | NCT03058289 | A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03058289 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------------|
| 10. | NCT03101475 | Phase II of Immunotherapy Plus Local Tumor Ablation (RFA or Stereotactic Radiotherapy) in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101475 | A5 anderer Studientyp |
| 11. | NCT03126110 | A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110 | A5 anderer Studientyp |
| 12. | NCT03203304 | Phase I Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Followed by Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203304 | A2 andere Intervention |
| 13. | NCT03222076 | An Open-Label Preoperative Pilot Study Evaluating Nivolumab (Anti-PD-1 Antibody) Alone Versus Nivolumab Plus Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in Patients With Resectable (HCC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03222076 | A2 andere Intervention |
| 14. | NCT03241173 | A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241173 | A5 anderer Studientyp |
| 15. | NCT03298451 | A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298451 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 16. | NCT03373188 | Phase I Integrated Biomarker Trial of VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Pancreatic and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373188 | A2 andere Intervention |
| 17. | NCT03482102 | A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab and Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03482102 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 18. | NCT03507699 | Combination Treatment of Nivolumab, Ipilimumab, Intratumoral CMP-001 and Radiosurgery for Liver Metastases in Colorectal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03507699 | A5 anderer Studientyp |
| 19. | NCT03510871 | Nivolumab Plus Ipilimumab as Neoadjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03510871 | A5 anderer Studientyp |
| 20. | NCT03539822 | A Phase I/II Trial of Cabozantinib in Combination With Durvalumab (MEDI4736) With or Without Tremelimumab in Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer and Other Gastrointestinal (GI) Malignancies (CAMILLA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03539822 | A5 anderer Studientyp |
| 21. | NCT03638141 | The Effect of CTLA-4/PD-L1 Blockade Following Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) in Patients With Intermediate Stage of HCC Using Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03638141 | A5 anderer Studientyp |
| 22. | NCT03682276 | PRIME-HCC: Preliminary Assessment of Safety and Bioactivity of the Ipilimumab and Nivolumab Combination Prior to Liver Resection (LR) in Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682276 | A5 anderer Studientyp |
| 23. | NCT03752398 | A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752398 | A2 andere Intervention |
| 24. | NCT03755739 | A Phase II/III Trial of Comparison of Benefit of Administration of Checkpoint Inhibitors Via Artery or Fine Needle to Tumor Versus Vein for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755739 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------------|
| 25. | NCT03802747 | Phase I Study of Dual Immune Checkpoint Blockade (Anti-PD-L1 (Durvalumab) (MEDI4736) and Anti-CTLA4 (Tremelimumab) Plus Yttrium-90 (Y-90) Radioembolization & Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Refractory Metastatic MSS (Microsatellite Stable) Colorectal Cancer With Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03802747 | A5 anderer Studientyp |
| 26. | NCT03937830 | A Phase II Study of Combined Treatment of Durvalumab, Bevacizumab, Tremelimumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinoma (BTC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03937830 | A5 anderer Studientyp |
| 27. | NCT04021043 | Phase I/II Trial of Ipilimumab or Nivolumab With BMS-986156 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04021043 | A5 anderer Studientyp |
| 28. | NCT04039607 | A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04039607 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 29. | NCT04157985 | Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04157985 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 30. | NCT04248569 | A Pilot Study of a DNAJB1-PRKACA Fusion Kinase Peptide Vaccine Combined With Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04248569 | A5 anderer Studientyp |
| 31. | NCT04291105 | Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Patients With Hepatocellular Carcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma or Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04291105 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 32. | NCT04311710 | A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination With Subcutaneous Nivolumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04311710 | A5 anderer Studientyp |
| 33. | NCT04340193 | A Randomized, Multi-center, Double-blinded, Placebo-controlled Phase 3 Study of Nivolumab and Ipilimumab, Nivolumab Monotherapy, or Placebo in Combination With Trans-arterial ChemoEmbolization (TACE) in Patients With Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340193 | A2 andere Intervention |
| 34. | NCT04430452 | Phase II Trial of Palliative Hypofractionated Radiotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) With/Without Tremelimumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma After Progression on Prior PD-1 Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04430452 | A5 anderer Studientyp |
| 35. | NCT04472767 | Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Ipilimumab/Nivolumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Patients With Hepatocellular Carcinoma (HCC) Who Are Not Candidates for Curative Intent Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472767 | A5 anderer Studientyp |
| 36. | NCT04522544 | A Phase II Study of Immunotherapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Combination With Either Y-90 SIRT or TACE for Intermediate Stage HCC With Pick-the-winner Design. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04522544 | A2 andere Intervention |
| 37. | NCT04605731 | A Phase Ib Study of Durvalumab (Medi4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Unresectable Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04605731 | A5 anderer Studientyp |
| 38. | NCT04823403 | A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of Hepatic Intra-Arterial Administration of Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04823403 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------------|
| 39. | NCT04988945 | Sequential TransArterial Chemoembolization and Stereotactic RadioTherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Downstaging Hepatocellular Carcinoma for Hepatectomy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988945 | A5 anderer Studientyp |
| 40. | NCT05027425 | Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Hepatocellular Carcinoma in Patients Listed for a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05027425 | A5 anderer Studientyp |
| 41. | NCT05039632 | Phase I/II Randomized Study of NBTXR3 Activated by Abscopal or RadScopal™ Radiation in Combination With Immunotherapy (Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1) for Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05039632 | A1 andere Population |
| 42. | NCT05063565 | An Open-Label, Prospective, Multi-Center, Randomized Clinical Trial to Evaluate The Efficacy and Safety Of TheraSphere Followed by Durvalumab (Imfinzi®) With Tremelimumab, Versus TheraSphere Alone For Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05063565 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 43. | NCT05176483 | A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination With Immuno-Oncology Agents in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05176483 | A5 anderer Studientyp |
| 44. | NCT05187338 | Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187338 | A5 anderer Studientyp |
| 45. | NCT05199285 | A Phase II Study of Nivolumab + Ipilimumab in Advanced HCC Patients Who Have Progressed on First Line Atezolizumab + Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199285 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 46. | NCT05220722 | A Phase 1b/2 Pressure Enabled Regional Immuno-Oncology Study of Hepatic Arterial Infusion of SD-101 With Systemic Checkpoint Blockade for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05220722 | A5 anderer Studientyp |
| 47. | NCT05301842 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently With TACE Compared to TACE Alone in Patients With Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05301842 | A2 andere Intervention |
| 48. | NCT05302921 | Phase II Study Investigating the Efficacy of Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibition and Cryoablation Therapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed/Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05302921 | A5 anderer Studientyp |
| 49. | NCT05345678 | An Early Access Program for Durvalumab and Tremelimumab as First Line Treatment for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05345678 | A5 anderer Studientyp |
| 50. | NCT05440864 | Perioperative Therapy With Durvalumab Plus Tremelimumab for Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) - A Phase II Trial (NEOTOMA). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05440864 | A5 anderer Studientyp |
| 51. | NCT05451043 | A Study to Evaluate the Efficacy of Propranolol in Boosting Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma and Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05451043 | A5 anderer Studientyp |
| 52. | NCT05557838 | An Open-label, Multi-center Phase IIIb Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-Line Treatment in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05557838 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|--|------------------------------|
| 53. | NCT05665348 | Randomised, Open-label, Phase II-III Study Evaluating the Benefit of Adding Ipilimumab to the Combination of Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Hepatocellular Carcinoma Receiving First-line Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05665348 | A2 andere Intervention |
| 54. | NCT05667064 | Specific Use-results Study of IMJUDO Intravenous Infusion 25 mg, 300 mg / IMFINZI Intravenous Infusion 120 mg, 500 mg All Patient Investigation in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05667064 | A5 anderer Studientyp |
| 55. | NCT05701488 | A Phase 1 Neoadjuvant Trial of Selective Internal Yttrium-90 Radioembolization (SIRT) With Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Resectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05701488 | A1 andere Population |
| EU-CTR | | | |
| 56. | 2015-001663-39 | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of MEDI4736 and Tremelimumab Administered as Monotherapy and in Combination to Subjects with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001663-39 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 57. | 2017-001375-22 | EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001375-22 | A5 anderer Studientyp |
| 58. | 2021-001907-33 | An Open-Label, Prospective, Multi-Center, Randomized Clinical Trial To Evaluate The Efficacy and Safety Of TheraSphere™ followed by Durvalumab (Imfinzi®) With Tremelimumab, Versus TheraSphere™ Alone For Hepatocellular Carcinoma (HCC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001907-33 | A3 andere Vergleichstherapie |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|------------------------|
| 59. | 2021-003822-54 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination with Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently with Transarterial Chemoembolization (TACE) Compared to TACE Alone in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003822-54 | A2 andere Intervention |
| 60. | 2004-001483-51 | A phase IA/II multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patients with Gleevec (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast crisis, relapsed/refractory Ph+ ALL or other hematologic malignancies. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-001483-51 | A1 andere Population |
| 61. | 2005-001294-99 | A Randomized Two-by-Two, Multicenter, Open-Label Phase III Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 50 mg or 70 mg Twice Daily or 100 mg or 140 mg Once Daily in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Chronic Myelogenous Leukemia Who are Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate. Revised Protocol 05, incorporating Administrative Letters 01, 02, 03 and 04 and Amendments 01, 02, 03 (v1.0, dated 28-Feb-2008) and 04 (v1.0, dated 19-Dec-2008). EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-001294-99 | A1 andere Population |
| 62. | 2005-001818-41 | Estudio abierto, multicéntrico de acceso expandido de AMN107 oral en pacientes adultos con Imatinib (Glivec®/Gleevec®) para leucemia mieloide crónica intolerante o resistente en crisis blástica o fase acelerada o fase crónica An open-label, multicenter, expanded access study of oral AMN 107 in adult patients with Imatinib (Glibec/Gleevec) -resistant or-intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis, accelerated phase or chronic phase. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-001818-41 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 63. | 2005-002826-70 | A Phase 2, open label, single arm study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of ticilimumab in patients with advanced refractory and/or relapsed melanoma. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002826-70 | A1 andere Population |
| 64. | 2005-002827-15 | Phase 3, open label, randomized, comparative study of ticilimumab and either dacarbazine or temozolomide in patients with advanced melanoma. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002827-15 | A1 andere Population |
| 65. | 2005-004230-40 | A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-004230-40 | A1 andere Population |
| 66. | 2005-005660-86 | A Phase II, open label, single arm study to evaluate Ticilimumab in Advanced Gastric/Oesophageal Adenocarcinoma. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-005660-86 | A1 andere Population |
| 67. | 2006-001270-24 | Phase 2, single arm study of ticilimumab in patients with refractory metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-001270-24 | A1 andere Population |
| 68. | 2006-001921-25 | A Phase II Open Label, Randomized, 3 Arm Trial of 2 Schedules of Ixabepilone Plus Bevacizumab and Paclitaxel Plus Bevacizumab as first Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-001921-25 | A1 andere Population |
| 69. | 2006-002667-33 | Phase I/II study on induction chemotherapy followed by chemoradiation with or without lapatinib, a dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor, in patients with locally advanced resectable larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002667-33 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|------------------------|
| 70. | 2006-005573-21 | A TWO-ARM RANDOMIZED OPEN LABEL PHASE 2 STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH EXEMESTANE VERSUS EXEMESTANE ALONE AS FIRST LINE TREATMENT FOR POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005573-21 | A1 andere Population |
| 71. | 2006-006412-29 | A Phase 1 / 2 Study of HKI-272 in combination With Paclitaxel in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006412-29 | A1 andere Population |
| 72. | 2007-004787-49 | ESTUDIO EN FASE 2, DE UN SOLO GRUPO, DE CP 751,871 EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE COLON O RECTO METASTÁSICO REFRACTARIO A PHASE II, SINGLE ARM STUDY OF CP-751,871 IN PATIENTS WITH REFRACTORY METASTATIC ADENOCARCINOMA OF THE COLON OR RECTUM. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-004787-49 | A1 andere Population |
| 73. | 2007-006719-21 | A Five-Tier, Phase 2 Open-Label Study of IMC-A12 Administered as a Single Agent Every 2 Weeks in Patients With Previously- Treated, Advanced or Metastatic Soft Tissue and Ewing's Sarcoma/PNET. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-006719-21 | A1 andere Population |
| 74. | 2008-000345-55 | RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE III TRIAL OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND CARBOPLATIN VERSUS PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-000345-55 | A1 andere Population |
| 75. | 2008-001168-35 | ENSAYO ALEATORIZADO, ABIERTO, EN FASE 3 DE ERLOTINIB SOLO O EN COMBINACION CON CP-751,871 EN PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO AVANZADO DE HISTOLOGIA NO ADENOCARCINOMATOSA. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-001168-35 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|------------------------|
| 76. | 2008-001298-13 | A RANDOMIZED PHASE 2, OPEN-LABEL STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH DOCETAXEL AND DOCETAXEL ALONE AS A FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-001298-13 | A1 andere Population |
| 77. | 2008-002260-33 | A Phase II Study of Dasatinib Therapy in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia or with Ph+ Leukemias Resistant or Intolerant to Imatinib Revised Protocol 02 incorporating Administrative Letter 01, 02 & Protocol Amendment 03 and 07 (04- Oct-2010). EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002260-33 | A1 andere Population |
| 78. | 2008-005171-95 | A SECOND-LINE, SINGLE ARM, PHASE II CLINICAL STUDY WITH TREMELIMUMAB, A FULLY HUMANIZED ANTI-CTLA-4 MONOCLONAL ANTIBODY, AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE MALIGNANT MESOTHELIOMA. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005171-95 | A2 andere Intervention |
| 79. | 2009-012857-39 | “ESTUDIO DE FASE 2, ALEATORIZADO Y ABIERTO DE FIGITUMUMAB (CP-751,871) MÁS CISPLATINO (O CARBOPLATINO) Y ETOPOSIDO, FRENTE A CISPLATINO (O CARBOPLATINO) Y ETOPOSIDO SOLOS, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO EN ESTADIO EXTENDIDO”. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012857-39 | A2 andere Intervention |
| 80. | 2012-002762-12 | A SECOND-LINE, SINGLE ARM, PHASE II CLINICAL STUDY WITH TREMELIMUMAB, A FULLY HUMANIZED ANTI-CTLA-4 MONOCLONAL ANTIBODY, AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE MALIGNANT MESOTHELIOMA. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002762-12 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|------------------------|
| 81. | 2012-004092-40 | A single-arm, multicenter, nilotinib treatment-free remission study in patients with BCR-ABL1 positive Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase who have achieved durable minimal residual disease (MRD) status on first line nilotinib treatment. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004092-40 | A2 andere Intervention |
| 82. | 2013-003250-25 | A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003250-25 | A2 andere Intervention |
| 83. | 2013-005101-31 | A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005101-31 | A1 andere Population |
| 84. | 2014-001617-12 | A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001617-12 | A1 andere Population |
| 85. | 2015-000866-72 | Feasibility, efficacy and safety of Pressurized IntraPeritoneal Air-flow Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin and Doxorubicin in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal, ovarian, gastric cancers and primary tumors of the peritoneum: an open-label, two-arm, phase I-II clinical trial. PI-CaP study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000866-72 | A1 andere Population |
| 86. | 2015-001318-92 | A Randomized, Open-label Study of Ponatinib Versus Nilotinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Following Resistance to Imatinib. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001318-92 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|------------------------|
| 87. | 2015-002760-16 | Targeting Microenvironment and Cellular Immunity in Sarcomas Weekly trabectedin combined with Metronomic Cyclophosphamide in Patients with Advanced Pretreated Soft-tissue Sarcomas. A Phase I/II study from the French Sarcoma Group. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002760-16 | A2 andere Intervention |
| 88. | 2015-002916-34 | A Phase I/II study of Bosutinib in pediatric patients with newly diagnosed chronic phase or resistant/intolerant Ph+ Chronic Myeloid Leukemia, study ITCC-054/COG AAML1921. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002916-34 | A1 andere Population |
| 89. | 2015-004222-34 | A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients with Advanced Uveal Melanoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004222-34 | A1 andere Population |
| 90. | 2015-004231-12 | Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004231-12 | A1 andere Population |
| 91. | 2016-001754-18 | A Two-Part Phase 1/2 Study to Determine Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of K0706, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Healthy Subjects and in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001754-18 | A1 andere Population |
| 92. | 2016-002858-20 | A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002858-20 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|------------------------------|
| 93. | 2016-003502-13 | A multicenter, randomized, open-label phase 3 study of two anti-angiogenic strategies in advanced hepatocellular carcinoma patients with cross-over at first-line failure: metronomic Capecitabine/Sorafenib (Arm A) vs Sorafenib/metronomic Capecitabine (Arm B). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003502-13 | A2 andere Intervention |
| 94. | 2016-004510-99 | PERFORMANCE OF BIORESORBABLE POLYMER-COATED EVEROLIMUS-ELUTING SYNERGY® STENT IN PATIENTS AT HIGH BLEEDING RISK UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY REVASCULARIZATION FOLLOWED BY 1-MONTH DUAL ANTIPLATELET THERAPY. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004510-99 | A1 andere Population |
| 95. | 2016-004750-15 | A randomized phase II study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab compared to doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004750-15 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 96. | 2016-005126-11 | A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005126-11 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 97. | 2017-000474-11 | A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obeticholic Acid in Subjects with Compensated Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000474-11 | A1 andere Population |
| 98. | 2017-000577-36 | Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|------------------------|
| 99. | 2017-001664-37 | A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37 | A1 andere Population |
| 100. | 2017-001857-14 | A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001857-14 | A2 andere Intervention |
| 101. | 2017-002246-68 | The DUTRENEO Trial: A Prospective Study to Individualize the Approach with DUrvalumab (MEDI4736) and TREmelimumab in NEOadjuvant Bladder Cancer patients. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002246-68 | A1 andere Population |
| 102. | 2017-003780-35 | Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35 | A1 andere Population |
| 103. | 2017-003969-10 | Phase 1/2 Study of Liposomal Annamycin for the Treatment of Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) that is Refractory to or Relapsed after Induction Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003969-10 | A1 andere Population |
| 104. | 2017-005175-78 | A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Equivalence, Multicenter Phase III Trial to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of HD204 to Avastin® in patients with Metastatic or Recurrent Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005175-78 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|----------------------|
| 105. | 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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000367-83 | A1 andere Population |
| 106. | 2018-002014-13 | A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002014-13 | A1 andere Population |
| 107. | 2018-002852-34 | Progression-free Survival after Minimally Invasive Surgical Microwave Ablation plus Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Unresectable Non-metastatic Locally Advanced Pancreatic Cancer. MIMIPAC trial. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002852-34 | A1 andere Population |
| 108. | 2018-003115-21 | A phase II whole exoMe sequencing-bAsed baskeT trial for combination therapy with durvaLumab (anti-PDL1) (MEDI4736) anD tremelimumAb (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003115-21 | A1 andere Population |
| 109. | 2018-004148-53 | ICRA (Improve Checkpoint-blockade Response in Advanced urothelial cancer), an adaptive clinical study to determine efficacy of combining weekly paclitaxel with tremelimumab +/- durvalumab (MEDI4736). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004148-53 | A1 andere Population |
| 110. | 2018-004778-81 | A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004778-81 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|------------------------|
| 111. | 2019-001075-36 | A phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and impaired liver function (Child-Pugh score B7-8) - CABOCHILD -. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001075-36 | A2 andere Intervention |
| 112. | 2019-002345-37 | A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Transarterial Chemoembolization (TACE) Versus TACE in Participants with Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma (LEAP-012). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002345-37 | A2 andere Intervention |
| 113. | 2019-004597-26 | A Phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in combination with either Y-90 SIRT or TACE for intermediate stage HCC with pick-the-winner design - IMMUWIN. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004597-26 | A2 andere Intervention |
| 114. | 2020-003114-12 | Impact of Hepatitis B immunoglobulins in patients with chronic Hepatitis B on Hepatocellular Carcinoma – a proof of concept study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003114-12 | A5 anderer Studientyp |
| 115. | 2020-003555-16 | An Open-Label Study of Regorafenib in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (HCC) after PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003555-16 | A2 andere Intervention |
| 116. | 2020-003925-42 | A randomized open-label phase II study on the effect of durvalumab and tremelimumab combined with personalized SIRT (p-SIRT), standard-dose SIRT (sd-SIRT) or immunotherapy followed by on-demand loco-regional SIRT (od-SIRT) in non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC) patients. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003925-42 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------------------|----------------|--|------------------------|
| 117. | 2020-005493-10 | Phase 1/2 Study of Liposomal Annamycin in Combination with Cytarabine for the Treatment of Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) that is Refractory to or Relapsed after Induction Therapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005493-10 | A1 andere Population |
| 118. | 2021-001825-33 | A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001825-33 | A1 andere Population |
| 119. | 2021-002389-41 | A Phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in adjuvant situation for biliary tract cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002389-41 | A1 andere Population |
| 120. | 2021-004061-13 | Single cell characterization of persistent cells upon treatment with durvalumab (MEDI4736) with or without tremelimumab in MSS and MSI colorectal and endometrial tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004061-13 | A1 andere Population |
| WHO-ICTRP | | | |
| 121. | NCT01853618 | A Pilot Study of Tremelimumab - A Monoclonal Antibody Against CTLA-4 in Combination With Trans-Arterial Catheter Chemoembolization (TACE), Radiofrequency Ablation (RFA), or Cryoablation in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01853618 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|------------------------------|
| 122. | NCT02519348 | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination With Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02519348 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 123. | EUCTR2015-001663-39-IT | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination with Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma - NA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-001663-39-IT | A3 andere Vergleichstherapie |
| 124. | NCT02754856 | Pilot Study Assessing the Safety and Tolerability of the Neoadjuvant Use of Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Plus Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02754856 | A1 andere Population |
| 125. | NCT02821754 | A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02821754 | A1 andere Population |
| 126. | NCT03005002 | A Pilot Feasibility Study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer to the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03005002 | A5 anderer Studientyp |
| 127. | NCT03101475 | Phase II of Immunotherapy Plus Local Tumor Ablation (RFA or Stereotactic Radiotherapy) in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03101475 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|------------------------|
| 128. | NCT03638141 | The Effect of CTLA-4/PD-L1 Blockade Following Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) in Patients With Intermediate Stage of HCC Using Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03638141 | A5 anderer Studientyp |
| 129. | NCT03802747 | Phase I Study of Dual Immune Checkpoint Blockade (Anti-PD-L1 (Durvalumab) (MEDI4736) and Anti-CTLA4 (Tremelimumab) Plus Yttrium-90 (Y-90) Radioembolization & Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Refractory Metastatic MSS (Microsatellite Stable) Colorectal Cancer With Liver Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03802747 | A5 anderer Studientyp |
| 130. | NCT03937830 | A Phase II Study of Combined Treatment of Durvalumab, Bevacizumab, Tremelimumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinoma (BTC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03937830 | A5 anderer Studientyp |
| 131. | NCT04430452 | Phase II Trial of Palliative Hypofractionated Radiotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) With/Without Tremelimumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma After Progression on Prior PD-1 Inhibition. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04430452 | A5 anderer Studientyp |
| 132. | NCT04522544 | A Phase II Study of Immunotherapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Combination With Either Y-90 SIRT or TACE for Intermediate Stage HCC With Pick-the-winner Design. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04522544 | A2 andere Intervention |
| 133. | NCT04605731 | A Phase Ib Study of Durvalumab (Medi4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Unresectable Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04605731 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|------------------------------|
| 134. | NCT05063565 | An Open-Label, Prospective, Multi-Center, Randomized Clinical Trial to Evaluate The Efficacy and Safety Of TheraSphere Followed by Durvalumab (Imfinzi®) With Tremelimumab, Versus TheraSphere Alone For Hepatocellular Carcinoma (HCC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05063565 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 135. | NCT05301842 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently With TACE Compared to TACE Alone in Patients With Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05301842 | A2 andere Intervention |
| 136. | NCT05440864 | Perioperative Therapy With Durvalumab Plus Tremelimumab for Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) - A Phase II Trial (NEOTOMA). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05440864 | A5 anderer Studientyp |
| 137. | EUCTR2016-005126-11-DE | A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA) - HIMALAYA. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-005126-11-DE | A3 andere Vergleichstherapie |
| 138. | EUCTR2016-005126-11-ES | A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). - HIMALAYA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-005126-11-ES | A3 andere Vergleichstherapie |
| 139. | EUCTR2019-004597-26-DE | A Phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in combination with either Y-90 SIRT or TACE for intermediate stage HCC with pick-the-winner design - IMMUWIN - IMMUWIN. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-004597-26-DE | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|------------------------------|
| 140. | EUCTR2020-003925-42-DE | A randomized open-label phase II study on the effect of durvalumab and tremelimumab combined with personalized SIRT (p-SIRT), standard-dose SIRT (sd-SIRT) or immunotherapy followed by on-demand loco-regional SIRT (od-SIRT) in non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC) patients - Zugspitze. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003925-42-DE | A2 andere Intervention |
| 141. | CTRI/2018/01/011353 | A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011353 | A3 andere Vergleichstherapie |
| 142. | CTRI/2022/07/044432 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination with Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently with Transarterial Chemoembolization (TACE) Compared to TACE Alone in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/07/044432 | A3 andere Vergleichstherapie |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Tabelle 4-67 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|--------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 55 | 54 (Nr. 1 – 54) | 1 |
| EU-CTR | 65 | 64 (Nr. 55 – 118) | 1 |
| ICTRP | 22 | 19 (Nr. 119 – 137) | 3 |
| Summe | 142 | 137 | 5 |

Tabelle 4-68 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|---|------------------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1. | NCT01008358 | Phase II Trial of Anti-CTLA-4 Human Monoclonal Antibody CP-675,206 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01008358 | A5 anderer Studientyp |
| 2. | NCT01658878 | A Phase 1/2, Dose-escalation, Open-label, Non-comparative Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects With or Without Chronic Viral Hepatitis; and a Randomized, Open-label Study of Nivolumab vs Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects Who Are Naive to Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658878 | A2 andere Intervention |
| 3. | NCT01853618 | A Pilot Study of Tremelimumab - A Monoclonal Antibody Against CTLA-4 in Combination With Trans-Arterial Catheter Chemoembolization (TACE), Radiofrequency Ablation (RFA), or Cryoablation in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01853618 | A5 anderer Studientyp |
| 4. | NCT02239900 | Phase I/II Trial of Ipilimumab (Immunotherapy) and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02239900 | A2 andere Intervention |
| 5. | NCT02519348 | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination With Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519348 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 6. | NCT02754856 | Pilot Study Assessing the Safety and Tolerability of the Neoadjuvant Use of Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Plus Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754856 | A5 anderer Studientyp |
| 7. | NCT02821754 | A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02821754 | A5 anderer Studientyp |
| 8. | NCT03005002 | A Pilot Feasibility Study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer to the Liver. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03005002 | A5 anderer Studientyp |
| 9. | NCT03058289 | A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03058289 | A5 anderer Studientyp |
| 10. | NCT03101475 | Phase II of Immunotherapy Plus Local Tumor Ablation (RFA or Stereotactic Radiotherapy) in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101475 | A5 anderer Studientyp |
| 11. | NCT03126110 | A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110 | A5 anderer Studientyp |
| 12. | NCT03203304 | Phase I Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Followed by Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203304 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 13. | NCT03222076 | An Open-Label Preoperative Pilot Study Evaluating Nivolumab (Anti-PD-1 Antibody) Alone Versus Nivolumab Plus Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in Patients With Resectable (HCC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03222076 | A2 andere Intervention |
| 14. | NCT03241173 | A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241173 | A5 anderer Studientyp |
| 15. | NCT03373188 | Phase I Integrated Biomarker Trial of VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Pancreatic and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373188 | A1 andere Population |
| 16. | NCT03482102 | A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab and Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03482102 | A5 anderer Studientyp |
| 17. | NCT03507699 | Combination Treatment of Nivolumab, Ipilimumab, Intratumoral CMP-001 and Radiosurgery for Liver Metastases in Colorectal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03507699 | A5 anderer Studientyp |
| 18. | NCT03510871 | Nivolumab Plus Ipilimumab as Neoadjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03510871 | A5 anderer Studientyp |
| 19. | NCT03539822 | A Phase I/II Trial of Cabozantinib in Combination With Durvalumab (MEDI4736) With or Without Tremelimumab in Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer and Other Gastrointestinal (GI) Malignancies (CAMILLA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03539822 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------|
| 20. | NCT03638141 | The Effect of CTLA-4/PD-L1 Blockade Following Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) in Patients With Intermediate Stage of HCC Using Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03638141 | A5 anderer Studientyp |
| 21. | NCT03682276 | PRIME-HCC: Preliminary Assessment of Safety and Bioactivity of the Ipilimumab and Nivolumab Combination Prior to Liver Resection (LR) in Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682276 | A5 anderer Studientyp |
| 22. | NCT03752398 | A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb@23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752398 | A2 andere Intervention |
| 23. | NCT03755739 | A Phase II/III Trial of Comparison of Benefit of Administration of Checkpoint Inhibitors Via Artery or Fine Needle to Tumor Versus Vein for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755739 | A5 anderer Studientyp |
| 24. | NCT03802747 | Phase I Study of Dual Immune Checkpoint Blockade (Anti-PD-L1 (Durvalumab) (MEDI4736) and Anti-CTLA4 (Tremelimumab) Plus Yttrium-90 (Y-90) Radioembolization & Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Refractory Metastatic MSS (Microsatellite Stable) Colorectal Cancer With Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03802747 | A5 anderer Studientyp |
| 25. | NCT03937830 | A Phase II Study of Combined Treatment of Durvalumab, Bevacizumab, Tremelimumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinoma (BTC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03937830 | A5 anderer Studientyp |
| 26. | NCT04021043 | Phase I/II Trial of Ipilimumab or Nivolumab With BMS-986156 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04021043 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 27. | NCT04039607 | A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04039607 | A2 andere Intervention |
| 28. | NCT04157985 | Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04157985 | A2 andere Intervention |
| 29. | NCT04248569 | A Pilot Study of a DNAJB1-PRKACA Fusion Kinase Peptide Vaccine Combined With Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04248569 | A5 anderer Studientyp |
| 30. | NCT04291105 | Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Patients With Hepatocellular Carcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma or Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04291105 | A5 anderer Studientyp |
| 31. | NCT04311710 | A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination With Subcutaneous Nivolumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04311710 | A5 anderer Studientyp |
| 32. | NCT04340193 | A Randomized, Multi-center, Double-blinded, Placebo-controlled Phase 3 Study of Nivolumab and Ipilimumab, Nivolumab Monotherapy, or Placebo in Combination With Trans-arterial ChemoEmbolization (TACE) in Patients With Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340193 | A2 andere Intervention |
| 33. | NCT04430452 | Phase II Trial of Palliative Hypofractionated Radiotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) With/Without Tremelimumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma After Progression on Prior PD-1 Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04430452 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 34. | NCT04472767 | Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Ipilimumab/Nivolumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Patients With Hepatocellular Carcinoma (HCC) Who Are Not Candidates for Curative Intent Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472767 | A5 anderer Studientyp |
| 35. | NCT04522544 | A Phase II Study of Immunotherapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Combination With Either Y-90 SIRT or TACE for Intermediate Stage HCC With Pick-the-winner Design. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04522544 | A2 andere Intervention |
| 36. | NCT04605731 | A Phase Ib Study of Durvalumab (Medi4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Unresectable Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04605731 | A5 anderer Studientyp |
| 37. | NCT04823403 | A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of Hepatic Intra-Arterial Administration of Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04823403 | A5 anderer Studientyp |
| 38. | NCT04988945 | Sequential TransArterial Chemoembolization and Stereotactic RadioTherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Downstaging Hepatocellular Carcinoma for Hepatectomy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988945 | A5 anderer Studientyp |
| 39. | NCT05027425 | Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Hepatocellular Carcinoma in Patients Listed for a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05027425 | A5 anderer Studientyp |
| 40. | NCT05039632 | Phase I/II Randomized Study of NBTXR3 Activated by Abscopal or RadScopal™ Radiation in Combination With Immunotherapy (Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1) for Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05039632 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 41. | NCT05063565 | An Open-Label, Prospective, Multi-Center, Randomized Clinical Trial to Evaluate The Efficacy and Safety Of TheraSphere Followed by Durvalumab (Imfinzi®) With Tremelimumab, Versus TheraSphere Alone For Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05063565 | A2 andere Intervention |
| 42. | NCT05176483 | A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination With Immunology Agents in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05176483 | A5 anderer Studientyp |
| 43. | NCT05187338 | Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187338 | A5 anderer Studientyp |
| 44. | NCT05199285 | A Phase II Study of Nivolumab + Ipilimumab in Advanced HCC Patients Who Have Progressed on First Line Atezolizumab + Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199285 | A5 anderer Studientyp |
| 45. | NCT05220722 | A Phase 1b/2 Pressure Enabled Regional Immunology Study of Hepatic Arterial Infusion of SD-101 With Systemic Checkpoint Blockade for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05220722 | A5 anderer Studientyp |
| 46. | NCT05301842 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently With TACE Compared to TACE Alone in Patients With Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05301842 | A2 andere Intervention |
| 47. | NCT05302921 | Phase II Study Investigating the Efficacy of Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibition and Cryoablation Therapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed/Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05302921 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------|
| 48. | NCT05345678 | An Early Access Program for Durvalumab and Tremelimumab as First Line Treatment for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05345678 | A5 anderer Studientyp |
| 49. | NCT05440864 | Perioperative Therapy With Durvalumab Plus Tremelimumab for Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) - A Phase II Trial (NEOTOMA). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05440864 | A1 andere Population |
| 50. | NCT05451043 | A Study to Evaluate the Efficacy of Propranolol in Boosting Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma and Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05451043 | A5 anderer Studientyp |
| 51. | NCT05557838 | An Open-label, Multi-center Phase IIIb Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-Line Treatment in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05557838 | A5 anderer Studientyp |
| 52. | NCT05665348 | Randomised, Open-label, Phase II-III Study Evaluating the Benefit of Adding Ipilimumab to the Combination of Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Hepatocellular Carcinoma Receiving First-line Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05665348 | A2 andere Intervention |
| 53. | NCT05667064 | Specific Use-results Study of IMJUDO Intravenous Infusion 25 mg, 300 mg / IMFINZI Intravenous Infusion 120 mg, 500 mg All Patient Investigation in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05667064 | A5 anderer Studientyp |
| 54. | NCT05701488 | A Phase 1 Neoadjuvant Trial of Selective Internal Yttrium-90 Radioembolization (SIRT) With Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Resectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05701488 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|------------------------|
| EU-CTR | | | |
| 55. | 2015-001663-39 | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of MEDI4736 and Tremelimumab Administered as Monotherapy and in Combination to Subjects with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001663-39 | A5 anderer Studientyp |
| 56. | 2017-001375-22 | EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001375-22 | A5 anderer Studientyp |
| 57. | 2021-001907-33 | An Open-Label, Prospective, Multi-Center, Randomized Clinical Trial To Evaluate The Efficacy and Safety Of TheraSphere™ followed by Durvalumab (Imfinzi®) With Tremelimumab, Versus TheraSphere™ Alone For Hepatocellular Carcinoma (HCC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001907-33 | A2 andere Intervention |
| 58. | 2021-003822-54 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination with Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently with Transarterial Chemoembolization (TACE) Compared to TACE Alone in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003822-54 | A2 andere Intervention |
| 59. | 2004-001483-51 | A phase IA/II multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patients with Gleevec (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast crisis, relapsed/refractory Ph+ ALL or other hematologic malignancies. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-001483-51 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 60. | 2005-001294-99 | A Randomized Two-by-Two, Multicenter, Open-Label Phase III Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 50 mg or 70 mg Twice Daily or 100 mg or 140 mg Once Daily in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Chronic Myelogenous Leukemia Who are Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate. Revised Protocol 05, incorporating Administrative Letters 01, 02, 03 and 04 and Amendments 01, 02, 03 (v1.0, dated 28-Feb-2008) and 04 (v1.0, dated 19-Dec-2008). EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-001294-99 | A1 andere Population |
| 61. | 2005-001818-41 | Estudio abierto, multicéntrico de acceso expandido de AMN107 oral en pacientes adultos con Imatinib (Glivec®/Gleevec®) para leucemia mieloide crónica intolerante o resistente en crisis blástica o fase acelerada o fase crónica An open-label, multicenter, expanded access study of oral AMN 107 in adult patients with Imatinib (Glibec/Gleevec) -resistant or-intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis, accelerated phase or chronic phase. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-001818-41 | A1 andere Population |
| 62. | 2005-002826-70 | A Phase 2, open label, single arm study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of ticilimumab in patients with advanced refractory and/or relapsed melanoma. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002826-70 | A1 andere Population |
| 63. | 2005-002827-15 | Phase 3, open label, randomized, comparative study of ticilimumab and either dacarbazine or temozolomide in patients with advanced melanoma. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002827-15 | A1 andere Population |
| 64. | 2005-004230-40 | A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-004230-40 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 65. | 2005-005660-86 | A Phase II, open label, single arm study to evaluate Ticilimumab in Advanced Gastric/Oesophageal Adenocarcinoma. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-005660-86 | A1 andere Population |
| 66. | 2006-001270-24 | Phase 2, single arm study of ticilimumab in patients with refractory metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-001270-24 | A1 andere Population |
| 67. | 2006-001921-25 | A Phase II Open Label, Randomized, 3 Arm Trial of 2 Schedules of Ixabepilone Plus Bevacizumab and Paclitaxel Plus Bevacizumab as first Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-001921-25 | A1 andere Population |
| 68. | 2006-002667-33 | Phase I/II study on induction chemotherapy followed by chemoradiation with or without lapatinib, a dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor, in patients with locally advanced resectable larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002667-33 | A1 andere Population |
| 69. | 2006-005573-21 | A TWO-ARM RANDOMIZED OPEN LABEL PHASE 2 STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH EXEMESTANE VERSUS EXEMESTANE ALONE AS FIRST LINE TREATMENT FOR POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005573-21 | A1 andere Population |
| 70. | 2006-006412-29 | A Phase 1 / 2 Study of HKI-272 in combination With Paclitaxel in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006412-29 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 71. | 2007-004787-49 | ESTUDIO EN FASE 2, DE UN SOLO GRUPO, DE CP 751,871 EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE COLON O RECTO METASTÁSICO REFRACTARIO A PHASE II, SINGLE ARM STUDY OF CP-751,871 IN PATIENTS WITH REFRACTORY METASTATIC ADENOCARCINOMA OF THE COLON OR RECTUM. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-004787-49 | A1 andere Population |
| 72. | 2007-006719-21 | A Five-Tier, Phase 2 Open-Label Study of IMC-A12 Administered as a Single Agent Every 2 Weeks in Patients With Previously- Treated, Advanced or Metastatic Soft Tissue and Ewing's Sarcoma/PNET. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-006719-21 | A1 andere Population |
| 73. | 2008-000345-55 | RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE III TRIAL OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND CARBOPLATIN VERSUS PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-000345-55 | A1 andere Population |
| 74. | 2008-001168-35 | ENSAYO ALEATORIZADO, ABIERTO, EN FASE 3 DE ERLOTINIB SOLO O EN COMBINACION CON CP-751,871 EN PACIENTES CON CANCER DE PULMON NO MICROCITICO AVANZADO DE HISTOLOGIA NO ADENOCARCINOMATOSA.. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-001168-35 | A1 andere Population |
| 75. | 2008-001298-13 | A RANDOMIZED PHASE 2, OPEN-LABEL STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH DOCETAXEL AND DOCETAXEL ALONE AS A FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-001298-13 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|------------------------|
| 76. | 2008-002260-33 | A Phase II Study of Dasatinib Therapy in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia or with Ph+ Leukemias Resistant or Intolerant to Imatinib Revised Protocol 02 incorporating Administrative Letter 01, 02 & Protocol Amendment 03 and 07 (04- Oct-2010). EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002260-33 | A1 andere Population |
| 77. | 2008-005171-95 | A SECOND-LINE, SINGLE ARM, PHASE II CLINICAL STUDY WITH TREMELIMUMAB, A FULLY HUMANIZED ANTI-CTLA-4 MONOCLONAL ANTIBODY, AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE MALIGNANT MESOTHELIOMA. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005171-95 | A1 andere Population |
| 78. | 2009-012857-39 | “ESTUDIO DE FASE 2, ALEATORIZADO Y ABIERTO DE FIGITUMUMAB (CP-751,871) MÁS CISPLATINO (O CARBOPLATINO) Y ETOPOSIDO, FRENTE A CISPLATINO (O CARBOPLATINO) Y ETOPOSIDO SOLOS, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO EN ESTADIO EXTENDIDO”.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012857-39 | A1 andere Population |
| 79. | 2012-002762-12 | A SECOND-LINE, SINGLE ARM, PHASE II CLINICAL STUDY WITH TREMELIMUMAB, A FULLY HUMANIZED ANTI-CTLA-4 MONOCLONAL ANTIBODY, AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE MALIGNANT MESOTHELIOMA. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002762-12 | A1 andere Population |
| 80. | 2012-004092-40 | A single-arm, multicenter, nilotinib treatment-free remission study in patients with BCR-ABL1 positive Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase who have achieved durable minimal residual disease (MRD) status on first line nilotinib treatment. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004092-40 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 81. | 2013-003250-25 | A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003250-25 | A1 andere Population |
| 82. | 2013-005101-31 | A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005101-31 | A1 andere Population |
| 83. | 2014-001617-12 | A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001617-12 | A1 andere Population |
| 84. | 2015-000866-72 | Feasibility, efficacy and safety of Pressurized IntraPeritoneal Air-flow Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin and Doxorubicin in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal, ovarian, gastric cancers and primary tumors of the peritoneum: an open-label, two-arm, phase I-II clinical trial. PI-CaP study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000866-72 | A1 andere Population |
| 85. | 2015-001318-92 | A Randomized, Open-label Study of Ponatinib Versus Nilotinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Following Resistance to Imatinib. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001318-92 | A1 andere Population |
| 86. | 2015-002760-16 | Targeting Microenvironment and Cellular Immunity in Sarcomas Weekly trabectedin combined with Metronomic Cyclophosphamide in Patients with Advanced Pretreated Soft-tissue Sarcomas. A Phase I/II study from the French Sarcoma Group.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002760-16 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|------------------------|
| 87. | 2015-002916-34 | A Phase I/II study of Bosutinib in pediatric patients with newly diagnosed chronic phase or resistant/intolerant Ph+ Chronic Myeloid Leukemia, study ITCC-054/COG AAML1921. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002916-34 | A1 andere Population |
| 88. | 2015-004222-34 | A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients with Advanced Uveal Melanoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004222-34 | A1 andere Population |
| 89. | 2015-004231-12 | Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004231-12 | A1 andere Population |
| 90. | 2016-001754-18 | A Two-Part Phase 1/2 Study to Determine Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of K0706, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Healthy Subjects and in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001754-18 | A1 andere Population |
| 91. | 2016-002858-20 | A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial).. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002858-20 | A1 andere Population |
| 92. | 2016-003502-13 | A multicenter, randomized, open-label phase 3 study of two anti-angiogenic strategies in advanced hepatocellular carcinoma patients with cross-over at first-line failure: metronomic Capecitabine/Sorafenib (Arm A) vs Sorafenib/metronomic Capecitabine (Arm B). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003502-13 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 93. | 2016-004510-99 | PERFORMANCE OF BIORESORBABLE POLYMER-COATED EVEROLIMUS-ELUTING SYNERGY® STENT IN PATIENTS AT HIGH BLEEDING RISK UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY REVASCULARIZATION FOLLOWED BY 1-MONTH DUAL ANTIPLATELET THERAPY. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004510-99 | A1 andere Population |
| 94. | 2016-004750-15 | A randomized phase II study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab compared to doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004750-15 | A1 andere Population |
| 95. | 2017-000474-11 | A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obeticholic Acid in Subjects with Compensated Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000474-11 | A1 andere Population |
| 96. | 2017-000577-36 | Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36 | A1 andere Population |
| 97. | 2017-001664-37 | A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37 | A1 andere Population |
| 98. | 2017-001857-14 | A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001857-14 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|----------------------|
| 99. | 2017-002246-68 | The DUTRENEO Trial: A Prospective Study to Individualize the Approach with DURvalumab (MEDI4736) and TREmelimumab in NEOadjuvant Bladder Cancer patients. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002246-68 | A1 andere Population |
| 100. | 2017-003780-35 | Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35 | A1 andere Population |
| 101. | 2017-003969-10 | Phase 1/2 Study of Liposomal Annamycin for the Treatment of Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) that is Refractory to or Relapsed after Induction Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003969-10 | A1 andere Population |
| 102. | 2017-005175-78 | A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Equivalence, Multicenter Phase III Trial to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of HD204 to Avastin® in patients with Metastatic or Recurrent Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005175-78 | A1 andere Population |
| 103. | 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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000367-83 | A1 andere Population |
| 104. | 2018-002014-13 | A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002014-13 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|------------------------|
| 105. | 2018-002852-34 | Progression-free Survival after Minimally Invasive Surgical Microwave Ablation plus Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Unresectable Non-metastatic Locally Advanced Pancreatic Cancer. MIMIPAC trial.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002852-34 | A1 andere Population |
| 106. | 2018-003115-21 | A phase II whole exoMe sequencing-based basket trial for combination therapy with durvalumab (anti-PDL1) (MEDI4736) and tremelimumab (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003115-21 | A1 andere Population |
| 107. | 2018-004148-53 | ICRA (Improve Checkpoint-blockade Response in Advanced urothelial cancer), an adaptive clinical study to determine efficacy of combining weekly paclitaxel with tremelimumab +/- durvalumab (MEDI4736). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004148-53 | A1 andere Population |
| 108. | 2018-004778-81 | A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004778-81 | A1 andere Population |
| 109. | 2019-001075-36 | A phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and impaired liver function (Child-Pugh score B7-8) - CABOCHILD -. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001075-36 | A2 andere Intervention |
| 110. | 2019-002345-37 | A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Transarterial Chemoembolization (TACE) Versus TACE in Participants with Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma (LEAP-012). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002345-37 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|------------------------|
| 111. | 2019-004597-26 | A Phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in combination with either Y-90 SIRT or TACE for intermediate stage HCC with pick-the-winner design - IMMUWIN. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004597-26 | A2 andere Intervention |
| 112. | 2020-003114-12 | Impact of Hepatitis B immunoglobulins in patients with chronic Hepatitis B on Hepatocellular Carcinoma – a proof of concept study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003114-12 | A5 anderer Studientyp |
| 113. | 2020-003555-16 | An Open-Label Study of Regorafenib in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (HCC) after PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003555-16 | A2 andere Intervention |
| 114. | 2020-003925-42 | A randomized open-label phase II study on the effect of durvalumab and tremelimumab combined with personalized SIRT (p-SIRT), standard-dose SIRT (sd-SIRT) or immunotherapy followed by on-demand loco-regional SIRT (od-SIRT) in non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC) patients. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003925-42 | A2 andere Intervention |
| 115. | 2020-005493-10 | Phase 1/2 Study of Liposomal Annamycin in Combination with Cytarabine for the Treatment of Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) that is Refractory to or Relapsed after Induction Therapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005493-10 | A1 andere Population |
| 116. | 2021-001825-33 | A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001825-33 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|---|-----------------------|
| 117. | 2021-002389-41 | A Phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in adjuvant situation for biliary tract cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002389-41 | A1 andere Population |
| 118. | 2021-004061-13 | Single cell characterization of persistent cells upon treatment with durvalumab (MEDI4736) with or without tremelimumab in MSS and MSI colorectal and endometrial tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004061-13 | A1 andere Population |
| WHO-ICTRP | | | |
| 119. | NCT01853618 | A Pilot Study of Tremelimumab - A Monoclonal Antibody Against CTLA-4 in Combination With Trans-Arterial Catheter Chemoembolization (TACE), Radiofrequency Ablation (RFA), or Cryoablation in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01853618 | A5 anderer Studientyp |
| 120. | NCT02519348 | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination With Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02519348 | A5 anderer Studientyp |
| 121. | EUCTR2015-001663-39-IT | A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination with Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma - NA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-001663-39-IT | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|-----------------------|
| 122. | NCT02754856 | Pilot Study Assessing the Safety and Tolerability of the Neoadjuvant Use of Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Plus Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02754856 | A5 anderer Studientyp |
| 123. | NCT02821754 | A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02821754 | A5 anderer Studientyp |
| 124. | NCT03005002 | A Pilot Feasibility Study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer to the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03005002 | A5 anderer Studientyp |
| 125. | NCT03101475 | Phase II of Immunotherapy Plus Local Tumor Ablation (RFA or Stereotactic Radiotherapy) in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03101475 | A5 anderer Studientyp |
| 126. | NCT03638141 | The Effect of CTLA-4/PD-L1 Blockade Following Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) in Patients With Intermediate Stage of HCC Using Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03638141 | A5 anderer Studientyp |
| 127. | NCT03802747 | Phase I Study of Dual Immune Checkpoint Blockade (Anti-PD-L1 (Durvalumab) (MEDI4736) and Anti-CTLA4 (Tremelimumab) Plus Yttrium-90 (Y-90) Radioembolization & Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Refractory Metastatic MSS (Microsatellite Stable) Colorectal Cancer With Liver Metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03802747 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|--|------------------------|
| 128. | NCT03937830 | A Phase II Study of Combined Treatment of Durvalumab, Bevacizumab, Tremelimumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinoma (BTC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC03937830 | A5 anderer Studientyp |
| 129. | NCT04430452 | Phase II Trial of Palliative Hypofractionated Radiotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) With/Without Tremelimumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma After Progression on Prior PD-1 Inhibition. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC04430452 | A5 anderer Studientyp |
| 130. | NCT04522544 | A Phase II Study of Immunotherapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Combination With Either Y-90 SIRT or TACE for Intermediate Stage HCC With Pick-the-winner Design. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC04522544 | A2 andere Intervention |
| 131. | NCT04605731 | A Phase Ib Study of Durvalumab (Medi4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Unresectable Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC04605731 | A5 anderer Studientyp |
| 132. | NCT05063565 | An Open-Label, Prospective, Multi-Center, Randomized Clinical Trial to Evaluate The Efficacy and Safety Of TheraSphere Followed by Durvalumab (Imfinzi®) With Tremelimumab, Versus TheraSphere Alone For Hepatocellular Carcinoma (HCC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC05063565 | A2 andere Intervention |
| 133. | NCT05301842 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently With TACE Compared to TACE Alone in Patients With Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC05301842 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|------------------------|
| 134. | NCT05440864 | Perioperative Therapy With Durvalumab Plus Tremelimumab for Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) - A Phase II Trial (NEOTOMA). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05440864 | A1 andere Population |
| 135. | EUCTR2019-004597-26-DE | A Phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in combination with either Y-90 SIRT or TACE for intermediate stage HCC with pick-the-winner design - IMMWIN - IMMWIN. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-004597-26-DE | A2 andere Intervention |
| 136. | EUCTR2020-003925-42-DE | A randomized open-label phase II study on the effect of durvalumab and tremelimumab combined with personalized SIRT (p-SIRT), standard-dose SIRT (sd-SIRT) or immunotherapy followed by on-demand loco-regional SIRT (od-SIRT) in non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC) patients - Zugspitze. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2020-003925-42-DE | A2 andere Intervention |
| 137. | CTRI/2022/07/044432 | A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination with Tremelimumab ± Lenvatinib Given Concurrently with Transarterial Chemoembolization (TACE) Compared to TACE Alone in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CT RI/2022/07/044432 | A2 andere Intervention |

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Tabelle 4-69 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|--------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 62 | 61 (Nr. 1 – 61) | 1 |
| EU-CTR | 28 | 27 (Nr. 62 – 88) | 1 |
| WHO-ICTRP | 52 | 51 (Nr. 89 – 139) | 1 |
| Summe | 142 | 139 | 3 |

Tabelle 4-70 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|---|-----------------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1. | NCT04102098 | A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Plus Bevacizumab Versus Active Surveillance as Adjuvant Therapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma at High Risk of Recurrence After Surgical Resection or Ablation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04102098 | A1 andere Population |
| 2. | NCT04170556 | The GOING Study: Regorafenib Followed by Nivolumab in Patients With Hepatocellular Carcinoma Progressing Under Sorafenib or After Discontinuation of Atezolizumab Plus Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04170556 | A5 anderer Studientyp |
| 3. | NCT04180072 | Atezolizumab Plus Bevacizumab for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04180072 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|----------------------------|
| 4. | NCT04224636 | A Randomized, 2-arm Non-comparative Phase II Study on the Efficacy of Atezolizumab and Roche Bevacizumab (Atezo/Bev) Followed by On-demand Selective TACE (sdTACE) Upon Detection of Disease Progression or of Initial Synchronous Treatment With TACE and Atezo/Bev on 24-months Survival Rate in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04224636 | A1 andere Population |
| 5. | NCT04487067 | A Phase IIIB, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination With Bevacizumab to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Not Previously Treated With Systemic Therapy-Amethista. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487067 | A5 anderer Studientyp |
| 6. | NCT04524871 | A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Advanced Liver Cancers (Morpheus-Liver). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04524871 | A1 andere Population |
| 7. | NCT04541173 | A Randomized Phase II Study of Atezolizumab and Bevacizumab With Y-90 TARE in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541173 | A1 andere Population |
| 8. | 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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563338 | A7 anderer Publikationstyp |
| 9. | NCT04639284 | Combination Therapy With Anti-angiogenic Agents and Anti-PD-1 Antibodies for Unresectable or Advanced Hepatocellular Carcinoma: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639284 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------------|
| 10. | NCT04649489 | A Multicenter, Randomized, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma With Venous Tumor Thrombosis After Initial Atezolizumab Plus Bevacizumab Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04649489 | A5 anderer Studientyp |
| 11. | NCT04659382 | A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of Selective Internal Radiation Therapy Plus Xelox, Bevacizumab and Atezolizumab (Immune Checkpoint Inhibitor) in Patients With Liver-dominant Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659382 | A5 anderer Studientyp |
| 12. | NCT04712643 | A Phase III, Open-Label, Randomized Study of On-Demand TACE Combined With Atezolizumab Plus Bevacizumab (Atezo/Bev) or On-Demand TACE Alone in Patients With Untreated Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712643 | A1 andere Population |
| 13. | NCT04721132 | An Open-Label, Phase II, Pre-Operative Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Resectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04721132 | A5 anderer Studientyp |
| 14. | NCT04727307 | Neoadjuvant Atezolizumab and Adjuvant Atezolizumab + Bevacizumab in Combination With Percutaneous Radiofrequency Ablation of Small HCC: a Multicenter Randomized Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04727307 | A1 andere Population |
| 15. | NCT04730388 | Evaluation of the Efficacy and Tolerance of the Association ATEZOLIZUMAB - BEVACIZUMAB in the Treatment of a Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma Inoperable or Metastatic in Finistère. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04730388 | A5 anderer Studientyp |
| 16. | NCT04732286 | A Phase IIIb, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab to Investigate Safety and Efficacy in Spanish Patients With Unresectable or Unsuited for Locoregional Treatments Hepatocellular Carcinoma Not Previously Treated With Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04732286 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 17. | NCT04770896 | A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab With Lenvatinib or Sorafenib Versus Lenvatinib or Sorafenib Alone in Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Atezolizumab and Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04770896 | A2 andere Intervention |
| 18. | NCT04803994 | The ABC-HCC Trial: A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Open-label Trial of Atezolizumab Plus Bevacizumab Versus Transarterial Chemoembolization (TACE) in Intermediate-stage HepatoCellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04803994 | A2 andere Intervention |
| 19. | NCT04829383 | A Phase II Study of Atezolizumab and Bevacizumab in Child-Pugh B7 and B8 Hepatocellular Carcinoma (The AB7 Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829383 | A5 anderer Studientyp |
| 20. | NCT04857684 | A Pilot Study of Neoadjuvant Stereotactic Beam Radiation Therapy Followed by Atezolizumab and Bevacizumab in Resectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04857684 | A5 anderer Studientyp |
| 21. | NCT04862949 | Organ-specific Responses to Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04862949 | A5 anderer Studientyp |
| 22. | NCT04954339 | DYNAMIC Immune Microenvironment of HCC Treated With atezolizumab Plus bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04954339 | A5 anderer Studientyp |
| 23. | NCT05022927 | A Phase I Study of ERY974 in Combination With ATEZOLIZUMAB and BEVACIZUMAB in Patients With Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022927 | A5 anderer Studientyp |
| 24. | NCT05044676 | Assessment of Circulating Immune Cells as a Prognostic Factor in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05044676 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 25. | NCT05093608 | An Investigator-initiated Phase I Study of SELINEXOR in Combination With Bevacizumab and Atezolizumab in Newly Diagnosed Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05093608 | A5 anderer Studientyp |
| 26. | NCT05096715 | Phase IB Study of Atezolizumab and Bevacizumab With SBRT for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05096715 | A5 anderer Studientyp |
| 27. | NCT05097911 | A Phase 1 Study of RNA Oligonucleotide, MTL-CEBPA, Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Without Previous Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05097911 | A5 anderer Studientyp |
| 28. | NCT05101629 | A Phase-II Open-label Study of Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma Who Are Refractory to Atezolizumab and Bevacizumab/ IO-based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05101629 | A5 anderer Studientyp |
| 29. | NCT05109052 | A Phase 1b/2 Trial of PXS-5505 Combined With First Line Atezolizumab Plus Bevacizumab For Treating Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05109052 | A5 anderer Studientyp |
| 30. | NCT05134532 | Phase II Trial of Regorafenib in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Progression on First Line Atezolizumab Plus Bevacizumab (REGONEXT Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05134532 | A5 anderer Studientyp |
| 31. | NCT05137899 | Neoadjuvant Combination of Atezolizumab/Bevacizumab Versus Neoadjuvant Radiation Therapy Prior to Hepatectomy in Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumour Thrombus (ADVANCE HCC) Hoffmann La Roche Protocol Number: ML42525. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05137899 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------|
| 32. | NCT05168163 | A Phase II Randomized Study of Atezolizumab Plus Multi-Kinase Inhibitor Versus Multi-Kinase Inhibitor Alone in Subjects With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Previously Received Atezolizumab Plus Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05168163 | A1 andere Population |
| 33. | NCT05173298 | Investigation of Predictive Biomarkers in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Atezolizumab Plus Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05173298 | A5 anderer Studientyp |
| 34. | NCT05185505 | Atezolizumab and Bevacizumab Pre-Liver Transplantation for Patients With Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria: A Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05185505 | A5 anderer Studientyp |
| 35. | NCT05197504 | Biomarker Discovery Through Multiomics Study in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Who Received Atezolizumab and Bevacizumab Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05197504 | A5 anderer Studientyp |
| 36. | NCT05199285 | A Phase II Study of Nivolumab + Ipilimumab in Advanced HCC Patients Who Have Progressed on First Line Atezolizumab + Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199285 | A5 anderer Studientyp |
| 37. | NCT05211323 | A Randomized Phase II Trial Evaluating Chemotherapy vs Chemotherapy Plus Bevacizumab and Atezolizumab in Advanced Combined Hepatocellular Carcinoma-Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05211323 | A2 andere Intervention |
| 38. | NCT05249426 | An Open Label Trial of BI 765063 in Combination With BI 754091 (Ezabenlimab) Alone or With BI 836880, Chemotherapy, or Cetuximab, in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) or Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05249426 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 39. | NCT05263830 | Evaluation of the Contribution of Glypican-3 as a Prognostic Factor in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated by Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05263830 | A5 anderer Studientyp |
| 40. | NCT05332496 | Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization in Combination With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Molecular Target Therapies(VEGF-TKI/Bevacizumab) for Intermediate Stage HCC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05332496 | A5 anderer Studientyp |
| 41. | NCT05332821 | Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization in Combination With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Molecular Target Therapies(VEGF-TKI/Bevacizumab) for Advanced Stage HCC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05332821 | A5 anderer Studientyp |
| 42. | NCT05359861 | A Randomized Phase 2 Trial of Atezolizumab and Bevacizumab in Combination With SRF388 or Placebo in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05359861 | A2 andere Intervention |
| 43. | NCT05377034 | A Multinational, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel Randomized Arms, Phase II Trial to Compare Safety and Efficacy of Selective Internal Radiation Therapy (Y-90 Resin Microspheres) Followed by Atezolizumab Plus Bevacizumab Versus Selective Internal Radiation Therapy (SIRT-Y90) Followed by Placebo in Patients With Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05377034 | A2 andere Intervention |
| 44. | NCT05396937 | Efficacy and Safety of Multifocal Stereotactic Radiotherapy Combined With Atezolizumab and Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Hepatocellular Carcinoma: An Open-label, Single-arm Exploratory Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05396937 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|----------------------------|
| 45. | NCT05440708 | A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TTI-101 as Monotherapy and in Combination in Participants With Locally Advanced or Metastatic, and Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05440708 | A5 anderer Studientyp |
| 46. | NCT05448677 | Ezurpimtrostat Autophagy Inhibitor in Association With Atezolizumab-Bevacizumab in First Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma, a Phase 2b Randomized Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05448677 | A7 anderer Publikationstyp |
| 47. | NCT05468359 | ANGIO-A: Safety and Tolerability of Oral Cyclophosphamide and Sorafenib With Intravenous Bevacizumab With the Addition of Atezolizumab in Pediatric Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05468359 | A5 anderer Studientyp |
| 48. | NCT05482516 | Evaluating Novel Therapies and ctDNA as a Marker in Curatively-Treated Gastrointestinal Cancers With Microscopic Residual Disease. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05482516 | A5 anderer Studientyp |
| 49. | NCT05488522 | A Phase I Study of SBRT Vaccination With Atezolizumab and Bevacizumab for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05488522 | A5 anderer Studientyp |
| 50. | NCT05510427 | Phase Ib Trial of Infigratinib In Combination With Atezolizumab And Bevacizumab for The Second-Line Treatment of Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion/Amplification. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05510427 | A1 andere Population |
| 51. | NCT05516628 | Deep, Multi-omics Phenotyping to Predict Response, Resistance and Recurrence to Adjuvant Atezolizumab Plus Bevacizumab in Resected Hepatocellular Carcinoma (HCC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05516628 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|----------------------------|
| 52. | NCT05528952 | Evaluation of the Interest to Combine a CD4 Th1-inducer Cancer Vaccine Derived From Telomerase and Atezolizumab Plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: a Proof of Concept Randomized Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05528952 | A7 anderer Publikationstyp |
| 53. | NCT05537402 | Phase II Multi-center Randomized, Open-label, Trial of Atezolizumab and Bevacizumab vs Locoregional Therapy (Transarterial Chemoembolization or Radioembolization) as First-line Therapy in Patients With Large Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05537402 | A1 andere Population |
| 54. | NCT05546879 | Study Investigating the Association of NP137 With Atezolizumab-Bevacizumab Combination in First Line in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05546879 | A5 anderer Studientyp |
| 55. | NCT05588388 | IIT2022-05-Sankar-BELIEVE: Phase II Study of Bevacizumab in Combination With Chemoimmunotherapy and Maintenance Atezolizumab in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer and Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05588388 | A5 anderer Studientyp |
| 56. | NCT05620771 | Phase II Study Therasphere® (Yttrium-90) in Combination With Systemic Therapy in Patients With High-risk Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05620771 | A2 andere Intervention |
| 57. | NCT05625893 | Proton Beam Radiotherapy Followed by Tecentriq and Avastin for Primary Liver Cancer With Vp2-4 Portal Vein Invasion: PORTAL Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05625893 | A5 anderer Studientyp |
| 58. | NCT05660213 | Effect and Safety of Huaier Granules Combined With Targeted Drugs and Anti- PD-(L)1 Antibody on the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: a Prospective, Multi-center, Exploratory Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05660213 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|----------------|--|----------------------------|
| 59. | NCT05665348 | Randomised, Open-label, Phase II-III Study Evaluating the Benefit of Adding Ipilimumab to the Combination of Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Hepatocellular Carcinoma Receiving First-line Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05665348 | A7 anderer Publikationstyp |
| 60. | NCT05690048 | Fecal Microbiota Transfer in Liver Cancer to Overcome Resistance to Atezolizumab/Bevacizumab (FLORA). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05690048 | A1 andere Population |
| 61. | NCT05705791 | Clinical Investigation Evaluating Safety and Efficacy of Selective Intra-arterial 166Holmium Radiation Therapy in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab for Non Resectable Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05705791 | A5 anderer Studientyp |
| EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) | | | |
| 62. | 2019-002491-14 | A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) PLUS BEVACIZUMAB VERSUS ACTIVE SURVEILLANCE AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT HIGH RISK OF RECURRENCE AFTER SURGICAL RESECTION OR ABLATION. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002491-14 | A1 andere Population |
| 63. | 2019-002430-36 | A randomized, 2-arm non-comparative phase II study on the efficacy of atezolizumab and Roche bevacizumab (Atezo/Bev) followed by on-demand selective TACE (sdTACE) upon detection of disease progression or of initial synchronous treatment with TACE and Atezo/Bev on 24-months survival rate in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma patients (DEMAND). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002430-36 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|------------------------|
| 64. | 2020-004210-35 | The ABC-HCC Trial A Phase IIIb, randomized, multicenter, open-label trial of Atezolizumab plus Bevacizumab versus transarterial Chemoembolization (TACE) in intermediate-stage Hepatocellular carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004210-35 | A2 andere Intervention |
| 65. | 2021-000355-40 | SOLARIS – A phase-II open-label study of pembrolizumab and lenvatinib in patients with advanced stage hepatocellular carcinoma who are refractory to atezolizumab and bevacizumab/ IO-based therapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000355-40 | A5 anderer Studientyp |
| 66. | 2013-001484-23 | Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumab as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001484-23 | A1 andere Population |
| 67. | 2014-001017-61 | A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001017-61 | A1 andere Population |
| 68. | 2014-004684-20 | A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004684-20 | A1 andere Population |
| 69. | 2015-004601-17 | A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal adenocarcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004601-17 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 70. | 2015-005471-24 | A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005471-24 | A1 andere Population |
| 71. | 2016-000202-11 | A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000202-11 | A1 andere Population |
| 72. | 2016-002001-19 | A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like molecular signature. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002001-19 | A1 andere Population |
| 73. | 2017-000202-37 | Atezolizumab in combination with Bevacizumab and Chemotherapy versus Bevacizumab and Chemotherapy in recurrent ovarian cancer – a randomized Phase III trial. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000202-37 | A1 andere Population |
| 74. | 2017-000977-35 | Randomized phase II study of FOLFOXIRI plus BEVACIZUMAB plus ATEZOLIZUMAB versus FOLFOXIRI plus BEVACIZUMAB as first-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer patients. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000977-35 | A1 andere Population |
| 75. | 2018-000257-45 | A phase Ib/II single-arm study evaluating the safety and efficacy of combined immunotherapy with mFOLFOX6, bevacizumab and atezolizumab in advanced-stage biliary cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000257-45 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------|
| 76. | 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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000367-83 | A1 andere Population |
| 77. | 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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002180-25 | A1 andere Population |
| 78. | 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. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003973-82 | A1 andere Population |
| 79. | 2019-001503-20 | PHASE II CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FIRST LINE ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND BEVACIZUMAB (AVASTIN®) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001503-20 | A1 andere Population |
| 80. | 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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001687-30 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|----------------------------|
| 81. | 2019-002400-40 | A PROSPECTIVE, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE II STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY PLUS XELOX, BEVACIZUMAB AND ATEZOLIZUMAB (IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR) IN PATIENTS WITH LIVER-DOMINANT METASTATIC COLORECTAL CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002400-40 | A1 andere Population |
| 82. | 2019-004991-20 | A phase II trial of Cabozantinib for hepatocellular carcinoma patients intolerant to sorafenib treatment or first line treatment different to sorafenib. (ACTION trial). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004991-20 | A2 andere Intervention |
| 83. | 2020-000569-18 | NEOADJUVANT ATEZOLIZUMAB AND ADJUVANT ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF SMALL HCC: A MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II TRIAL. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000569-18 | A1 andere Population |
| 84. | 2020-001743-10 | A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH ADVANCED LIVER CANCERS (MORPHEUS-LIVER). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001743-10 | A7 anderer Publikationstyp |
| 85. | 2020-001973-66 | A PHASE IIIB, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB TO INVESTIGATE SAFETY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA NOT PREVIOUSLY TREATED WITH SYSTEMIC THERAPY - AMETHISTA. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001973-66 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------------------|----------------|--|------------------------|
| 86. | 2020-005231-78 | A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH LENVATINIB OR SORAFENIB VERSUS LENVATINIB OR SORAFENIB ALONE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ATEZOLIZUMAB AND BEVACIZUMAB. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005231-78 | A2 andere Intervention |
| 87. | 2021-005431-23 | AN OPEN LABEL, RANDOMISED, PHASE 2 STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MTL-CEBPA ADMINISTERED IN COMBINATION WITH SORAFENIB OR SORAFENIB ALONE, IN TKI NAÏVE PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY TREATED ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) AND HEPATITIS B OR HEPATITIS C VIRUS (OUTREACH2). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005431-23 | A2 andere Intervention |
| 88. | 2022-000234-42 | Fecal Microbiota Transplant (FMT) combined with Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with HepatoCellular Carcinoma who failed to respond to prior Immunotherapy – the FAB-HCC Trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000234-42 | A1 andere Population |
| WHO-ICTRP | | | |
| 89. | NCT04102098 | A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Plus Bevacizumab Versus Active Surveillance as Adjuvant Therapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma at High Risk of Recurrence After Surgical Resection or Ablation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04102098 | A1 andere Population |
| 90. | NCT04180072 | Atezolizumab Plus Bevacizumab for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04180072 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|----------------------------|
| 91. | EUCTR2019-002430-36-DE | A randomized, 2-arm non-comparative phase II study on the efficacy of atezolizumab and Roche bevacizumab (Atezo/Bev) followed by on-demand selective TACE (sdTACE) upon detection of disease progression or of initial synchronous treatment with TACE and Atezo/Bev on 24-months survival rate in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma patients (DEMAND) - DEMAND. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002430-36-DE | A1 andere Population |
| 92. | NCT04541173 | A Randomized Phase II Study of Atezolizumab and Bevacizumab With Y-90 TARE in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541173 | A1 andere Population |
| 93. | 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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04563338 | A7 anderer Publikationstyp |
| 94. | NCT04649489 | A Multicenter, Randomized, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Hepatic Resection for Selected Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombosis After Initial Atezolizumab Plus Bevacizumab Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649489 | A5 anderer Studientyp |
| 95. | NCT04659382 | A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of Selective Internal Radiation Therapy Plus Xelox, Bevacizumab and Atezolizumab (Immune Checkpoint Inhibitor) in Patients With Liver-dominant Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04659382 | A5 anderer Studientyp |
| 96. | NCT04721132 | An Open-Label, Phase II, Pre-Operative Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Resectable Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04721132 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|---|------------------------|
| 97. | NCT04727307 | Neoadjuvant Atezolizumab and Adjuvant Atezolizumab + Bevacizumab in Combination With Percutaneous Radiofrequency Ablation of Small HCC: a Multicenter Randomized Phase II Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04727307 | A1 andere Population |
| 98. | NCT04803994 | The ABC-HCC Trial: A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Open-label Trial of Atezolizumab Plus Bevacizumab Versus Transarterial Chemoembolization (TACE) in Intermediate-stage HepatoCellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04803994 | A2 andere Intervention |
| 99. | EUCTR2020-004210-35-DE | The ABC-HCC Trial: A Phase IIIb, randomized, multicenter, open-label trial of Atezolizumab plus Bevacizumab versus transarterial Chemoembolization (TACE) in intermediate-stage Hepatocellular carcinoma with high disease burden. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2020-004210-35-DE | A2 andere Intervention |
| 100. | NCT04857684 | A Pilot Study of Neoadjuvant Stereotactic Beam Radiation Therapy Followed by Atezolizumab and Bevacizumab in Resectable Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04857684 | A5 anderer Studientyp |
| 101. | NCT04862949 | Organ-specific Responses to Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04862949 | A5 anderer Studientyp |
| 102. | NCT04954339 | DYNAMIC Immune Microenvironment of HCC Treated With atezolizumab Plus bevacizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04954339 | A5 anderer Studientyp |
| 103. | NCT05096715 | Phase IB Study of Atezolizumab and Bevacizumab With SBRT for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05096715 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|-----------------------|
| 104. | NCT05101629 | A Phase-II Open-label Study of Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma Who Are Refractory to Atezolizumab and Bevacizumab/ IO-based Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05101629 | A5 anderer Studientyp |
| 105. | NCT05109052 | A Phase 1b/2 Trial of PXS-5505 Combined With First Line Atezolizumab Plus Bevacizumab For Treating Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05109052 | A5 anderer Studientyp |
| 106. | NCT05137899 | Neoadjuvant Combination of Atezolizumab/Bevacizumab Versus Neoadjuvant Radiation Therapy Prior to Hepatectomy in Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumour Thrombus (ADVANCE HCC) Hoffmann La Roche Protocol Number: ML42525. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05137899 | A1 andere Population |
| 107. | NCT05168163 | A Phase II Randomized Study of Atezolizumab Plus Multi-Kinase Inhibitor Versus Multi-Kinase Inhibitor Alone in Subjects With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Previously Received Atezolizumab Plus Bevacizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05168163 | A1 andere Population |
| 108. | NCT05173298 | Investigation of Predictive Biomarkers in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Atezolizumab Plus Bevacizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05173298 | A5 anderer Studientyp |
| 109. | NCT05185505 | Atezolizumab and Bevacizumab Pre-Liver Transplantation for Patients With Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria: A Feasibility Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05185505 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|------------------------|
| 110. | NCT05199285 | A Phase II Study of Nivolumab + Ipilimumab in Advanced HCC Patients Who Have Progressed on First Line Atezolizumab + Bevacizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05199285 | A5 anderer Studientyp |
| 111. | NCT05211323 | A Randomized Phase II Trial Evaluating Chemotherapy vs Chemotherapy Plus Bevacizumab and Atezolizumab in Advanced Combined Hepatocellular Carcinoma-Cholangiocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05211323 | A2 andere Intervention |
| 112. | NCT05377034 | A Multinational, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel Randomized Arms, Phase II Trial to Compare Safety and Efficacy of Selective Internal Radiation Therapy (Y-90 Resin Microspheres) Followed by Atezolizumab Plus Bevacizumab) Versus Selective Internal Radiation Therapy (SIRT-Y90) Followed by Placebo in Patients With Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05377034 | A2 andere Intervention |
| 113. | NCT05396937 | Efficacy and Safety of Multifocal Stereotactic Radiotherapy Combined With Atezolizumab and Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Hepatocellular Carcinoma: An Open-label, Single-arm Exploratory Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05396937 | A5 anderer Studientyp |
| 114. | NCT05488522 | A Phase I Study of SBRT Vaccination With Atezolizumab and Bevacizumab for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05488522 | A5 anderer Studientyp |
| 115. | NCT05510427 | Phase Ib Trial of Infigratinib In Combination With Atezolizumab And Bevacizumab for The Second-Line Treatment of Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion/Amplification. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05510427 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|-------------|---|----------------------------|
| 116. | NCT05516628 | Deep, Multi-omics Phenotyping to Predict Response, Resistance and Recurrence to Adjuvant Atezolizumab Plus Bevacizumab in Resected Hepatocellular Carcinoma (HCC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05516628 | A5 anderer Studientyp |
| 117. | NCT05537402 | Phase II Multi-center Randomized, Open-label, Trial of Atezolizumab and Bevacizumab vs Locoregional Therapy (Transarterial Chemoembolization or Radioembolization) as First-line Therapy in Patients With Large Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05537402 | A1 andere Population |
| 118. | NCT05588388 | IIT2022-05-Sankar-BELIEVE: Phase II Study of Bevacizumab in Combination With Chemoimmunotherapy and Maintenance Atezolizumab in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer and Liver Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05588388 | A5 anderer Studientyp |
| 119. | NCT05625893 | Proton Beam Radiotherapy Followed by Tecentriq and Avastin for Primary Liver Cancer With Vp2-4 Portal Vein Invasion: PORTAL Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05625893 | A5 anderer Studientyp |
| 120. | NCT05665348 | Randomised, Open-label, Phase II-III Study Evaluating the Benefit of Adding Ipilimumab to the Combination of Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Hepatocellular Carcinoma Receiving First-line Systemic Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05665348 | A7 anderer Publikationstyp |
| 121. | NCT05690048 | Fecal Microbiota Transfer in Liver Cancer to Overcome Resistance to Atezolizumab/Bevacizumab (FLORA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T05690048 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|---|------------------------|
| 122. | EUCTR2019-002400-40-FR | A PROSPECTIVE, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE II STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY PLUS XELOX, BEVACIZUMAB AND ATEZOLIZUMAB (IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR) IN PATIENTS WITH LIVER-DOMINANT METASTATIC COLORECTAL CANCER - SIRTCI. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002400-40-FR | A1 andere Population |
| 123. | EUCTR2020-000569-18-FR | NEOADUVANT ATEZOLIZUMAB AND ADJUVANT ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF SMALL HCC: A MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II TRIAL - AB-LATE02. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000569-18-FR | A1 andere Population |
| 124. | EUCTR2020-001973-66-IT | A PHASE IIIB, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB TO INVESTIGATE SAFETY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA NOT PREVIOUSLY TREATED WITH SYSTEMIC THERAPY - AMETHISTA - AMETHISTA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001973-66-IT | A5 anderer Studientyp |
| 125. | EUCTR2020-005231-78-BE | A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH LENVATINIB OR SORAFENIB VERSUS LENVATINIB OR SORAFENIB ALONE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ATEZOLIZUMAB AND BEVACIZUMAB - IMbrave251. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005231-78-BE | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|----------------------------|
| 126. | EUCTR2020-005231-78-DE | A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH LENVATINIB OR SORAFENIB VERSUS LENVATINIB OR SORAFENIB ALONE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ATEZOLIZUMAB AND BEVACIZUMAB - IMbrave251. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005231-78-DE | A2 andere Intervention |
| 127. | EUCTR2020-005231-78-FI | A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH LENVATINIB OR SORAFENIB VERSUS LENVATINIB OR SORAFENIB ALONE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ATEZOLIZUMAB AND BEVACIZUMAB - IMbrave251. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005231-78-FI | A2 andere Intervention |
| 128. | EUCTR2020-005231-78-IT | A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH LENVATINIB OR SORAFENIB VERSUS LENVATINIB OR SORAFENIB ALONE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ATEZOLIZUMAB AND BEVACIZUMAB - IMbrave251. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005231-78-IT | A2 andere Intervention |
| 129. | JPRN-UMIN000047758 | Multicenter study for biomarker on therapeutic effect and safety of Atezolizumab + Bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma - Study on biomarkers in treatment with Atezolizumab + Bevacizumab for hepatocellular carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047758 | A5 anderer Studientyp |
| 130. | JPRN-jRCT1041200075 | Randomized phase II study of preceding radiofrequency ablation to atezolizumab plus bevacizumab combination therapy for the patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041200075 | A7 anderer Publikationstyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|---------------------|--|------------------------|
| 131. | JPRN-jRCT2031200382 | A PHASE I STUDY OF ERY974 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB AND BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200382 | A5 anderer Studientyp |
| 132. | JPRN-jRCT2031210045 | A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab With Lenvatinib or Sorafenib Versus Lenvatinib or Sorafenib Alone in Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Atezolizumab and Bevacizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210045 | A2 andere Intervention |
| 133. | JPRN-jRCT2051210125 | A Phase 3b, randomized, multicenter, open-label trial of Atezolizumab plus Bevacizumab versus transarterial Chemoembolization(TACE) in intermediate-stage HepatoCellular Carcinoma - ABC-HCC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210125 | A2 andere Intervention |
| 134. | JPRN-jRCT2061200051 | A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ON-DEMAND TACE COMBINED WITH ATEZOLIZUMAB PLUS BEVACIZUMAB (ATEZO/BEV) OR ON-DEMAND TACE ALONE IN PATIENTS WITH UNTREATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200051 | A2 andere Intervention |
| 135. | KCT0006281 | DYNAMIC immune Microenvironment of HCC treated with atezolizumab and bevacizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006281 | A1 andere Population |
| 136. | KCT0006340 | Phase II trial of regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after progression on first line atezolizumab plus bevacizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006340 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------|------------|---|-----------------------|
| 137. | KCT0007270 | The ABC-HCC Trial: A Phase IIIb, randomized, multicenter, open-label trial of Atezolizumab plus Bevacizumab versus transarterial Chemoembolization (TACE) in intermediate-stage HepatoCellular Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007270 | A1 andere Population |
| 138. | KCT0008001 | Proton Beam Radiotherapy Followed by Tecentriq and Avastin for Primary Liver Cancer With Vp2-4 Portal Vein Invasion. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008001 | A5 anderer Studientyp |
| 139. | PER-026-19 | A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI PD-L1 ANTIBODY) PLUS BEVACIZUMAB VERSUS ACTIVE SURVEILLANCE AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT HIGH RISK OF RECURRENCE AFTER SURGICAL RESECTION OR ABLATION.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 01.02.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-19 | A1 andere Population |

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HIMALAYA

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab als Monotherapie und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab vs. Sorafenib bei der Behandlung von Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC, die nicht für eine lokoregionäre Therapie in Frage kommen und keine vorherige systemische Therapie gegen HCC erhalten haben (Erstlinientherapie).</p> <p>Die formale statistische Analyse des Gesamtüberlebens (primärer Endpunkt) wurde für die folgenden Hypothesen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H₁: (primär): Unterschied zwischen STRIDE-Arm und Sorafenib-Arm (für Überlegenheit) - H₂: Durvalumab Monotherapie ist Sorafenib nicht unterlegen mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,08. - H₃: Unterschied zwischen Durvalumab Monotherapie und Sorafenib (für Überlegenheit) <p>Für den Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt, da dieser Studienarm mit der Protokolländerung 3 für die Rekrutierung geschlossen wurde.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1.</p> <p>Im Laufe der Studie (Protokoll-Amendment 3) wurde die Rekrutierung des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) gestoppt. Grund hierfür waren die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (Studie D4190C00022), die eine nicht ausreichende Differenzierung des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) im Vergleich zur Durvalumab Monotherapie hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte bei einem ungünstigeren Sicherheitsprofil.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Relevante Änderungen des Studienprotokolls:</p> <p>Amendment 1 (20. Dezember 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Einschlusskriterium 10 wurde geändert, zur Klärung der Behandlung von Patient:innen mit HBV-Infektion mit einer antiviralen Therapie, um eine angemessene virale Suppression vor der Aufnahme in die Studie zu gewährleisten, und um weiter klarzustellen, dass Patient:innen, die HBc-positiv mit nicht nachweisbarer HBV-DNA (<10 IU/ml) getestet werden, keine |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>antivirale Therapie vor der Aufnahme in die Studie benötigen. Diese Patient:innen sollten bei jedem Zyklus getestet werden, um die HBV-DNA-Werte zu überwachen und eine antivirale Therapie einzuleiten, wenn HBV-DNA nachgewiesen wurde (≥ 10 IU/ml). Patient:innen, bei denen HBV-DNA nachgewiesen wurde, sollten eine antivirale Therapie einleiten (während der gesamten Studiendauer sowie 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Grund: Sicherzustellen, dass die Patient:innen antivirale Medikamente erhalten, wenn klinisch angezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neues Einschlusskriterium 15, wonach Patient:innen eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen haben müssen. Grund: für die Übereinstimmung mit der neuen Vorlage für das klinische Studienprotokoll • Ausschlusskriterium 12 wurde geändert, um „klinisch bedeutsamen Aszites (definiert als Aszites, der eine nicht pharmakologische Intervention erfordert, z. B. eine Parazentese oder eine Eskalation der pharmakologischen Intervention zur Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle) innerhalb von 6 Monaten vor der ersten geplanten Dosis“ zu spezifizieren, anstatt „Aszites, der eine andauernde Parazentese erfordert, innerhalb von 6 Wochen vor der ersten geplanten Dosis zur Symptomkontrolle“. Das geänderte Einschlusskriterium 12 bedeutet außerdem, dass Patient:innen, die seit ≥ 2 Monaten stabile Dosen von Diuretika gegen Aszites erhalten, für die Studie geeignet sind. Grund: Klärung der Protokolldefinition von klinisch bedeutsamem Aszites • Ausschlusskriterium 22 wurde dahingehend spezifiziert, dass eine Vorgeschichte mit oder aktuelle Hirnmetastasen einen Ausschluss darstellen. Grund: Gewährleistung der Sicherheit der Patient:innen <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des explorativen Ziels: Bewertung des progressionsfreien Überlebens nach einer weiteren Behandlung mit Tremelimumab (<i>Rechallenge</i>-Behandlung) in dem STRIDE-Studienarm und dem Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) und Bewertung des progressionsfreien Überlebens der ersten Folgetherapie nach Absetzen der Studienmedikation in allen Armen. <p>Amendment 2 (23. Januar 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine größeren Aktualisierungen |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>Amendment 3 (29. November 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einschluss in den Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) wurde beendet, basierend auf präspezifizierten Interimanalysen der Studie D419C00022. Grund: Die Daten der Studie 22 zeigten, dass Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) verträglich ist und keine neuen Sicherheitssignale auftraten. Dennoch differenzierte sich die Wirksamkeit nicht vom Durvalumab Monotherapie-Arm. • Basierend auf der Beendigung des Einschlusses von Patient:innen in den Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) wurden folgende Änderungen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der primären und sekundären Zielkriterien (ehemals primärer Endpunkt Vergleich des Gesamtüberlebens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) vs. Sorafenib wurde geändert in Vergleich des Gesamtüberlebens von Durvalumab Monotherapie vs. Sorafenib und STRIDE vs. Sorafenib. Andere supportive Endpunkte wurden aus Gründen der Konsistenz im gesamten Protokoll präzisiert, und ein neuer Endpunkt (Krankheitskontrollrate zu Woche 16) wurde hinzugefügt. • Anpassung der multiplen Testprozedur aufgrund der Änderung der primären und sekundären Zielkriterien. Hinzufügung der patientenberichteten Endpunkte zur multiplen Testprozedur. • Erste Interimanalyse wird durchgeführt, nachdem ca. 100 Patient:innen pro Behandlungsarm die Möglichkeit eines 32-wöchigen anstelle eines 24-wöchigen <i>Follow-up</i> hatten. • Anpassung der Fallzahlberechnung (Anzahl an Ereignisse, Datenreife, <i>Power</i> und 2-seitiges Signifikanzniveau), keine Anpassung bei Annahmen zu HR, Zeitleisten oder medianem Gesamtüberleben • Anpassung der statistischen Methoden für Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg): Änderung in deskriptive Analyse • Patient:innen des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) konnten weiterhin die zugewiesene Behandlung erhalten. • Patient:innen des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg), die für eine weitere Behandlung mit Tremelimumab |
|--|--|---|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>(<i>Rechallenge</i>-Behandlung) in Frage kamen, konnten entweder mit 75 mg Tremelimumab x 4 Dosen oder einmalig mit 300 mg Tremelimumab in Kombination mit 1.500 mg Durvalumab behandelt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausschlusskriterium 19 wurde geändert, um „Thrombose der unteren Hohlvene“ aufzunehmen. Grund: Patient:innen mit Thrombose der unteren Hohlvene wurden wegen des Risikos einer Lungenembolie und eines plötzlichen Todes ausgeschlossen. <p>Amendment 4 (17. Dezember 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine größeren Aktualisierungen <p>Amendment 5 (20. August 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> Überarbeitung der statistischen Analysemethoden für das Gesamtüberleben, von einem doppelten Primärziel zu einem hierarchischen Ansatz mit einem einzigen Primärziel (Überlegenheit von STRIDE vs. Sorafenib) und zwei sekundären Zielen (Nicht-Unterlegenheit von Durvalumab Monotherapie vs. Sorafenib, dann Überlegenheit von Durvalumab Monotherapie vs. Sorafenib) überzugehen. Entsprechende Anpassung der multiplen Testprozedur. Grund: Studie 22 deutete darauf hin, dass der beste klinische Nutzen bzgl. Gesamtansprechrates und Gesamtüberleben bei Patient:innen im STRIDE-Arm zu erwarten ist. Wirksamkeitsanalysen für die erste Interimanalyse wurden als sekundäres Ziel hinzugefügt (RECIST1.1 und mRECIST-Analysen für Gesamtansprechrates, bestes objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens nach BICR) für Patient:innen, die die Möglichkeit eines 32-wöchigen <i>Follow-up</i> hatten. Grund: Klarstellung der Analysen für die erste Interimanalyse. Die Reihenfolge der Hypothesen für die Überlegenheit wurde angepasst (H1: STRIDE vs. Sorafenib, H3: Durvalumab Monotherapie vs. Sorafenib) und eine neue Hypothese wurde hinzugefügt (H2: Nicht-Unterlegenheit von Durvalumab Monotherapie vs. Sorafenib). Grund: Angleichung an die angepassten Zielkriterien. Die Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie gegenüber STRIDE in der Gesamtpopulation und in der PD-L1-Population wurde von einem sekundären Endpunkt in einen explorativen Endpunkt umgestuft. Grund: In der Studie war archiviertes Gewebe bis zu |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>einem Alter von 3 Jahren zulässig. Daten deuten darauf hin, dass das Alter der Proben den PD-L1-Expressionsstatus beeinflussen kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung eines explorativen Endpunkts bezüglich Patient:innen mit einem frühen Mortalitätsrisiko. Grund: Exploratives Zielkriterium von Interesse. <p>Amendment 6 (22. September 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Gesamtüberleben zu 36 Monaten wurde als sekundäres Zielkriterium hinzugefügt. Klärung, dass nicht nur Patient:innen des Durvalumab Monotherapie-Arms, sondern Patient:innen aller Studienarme die Behandlung nach der finalen primären Analyse fortsetzen durften. Es wurde hinzugefügt, dass Langzeit-Follow-up-Daten in eCRF nach der finalen Primäranalyse für ca. 3 Jahre gesammelt werden können und das Studienende wurde definiert als die letzte Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten in der Studie, wenn Langzeit-Follow-up-Daten nach der finalen Primäranalyse gesammelt werden. Grund: Weitere Untersuchung der Wirksamkeit. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien</p> <p>Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patient:innen alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> • Körpergewicht > 30 kg • Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und Einholung aller lokal erforderlichen Genehmigungen der Patient:innen/gesetzlichen Vertreter:innen vor der Durchführung aller protokollbezogenen Verfahren, einschließlich <i>Screening</i> • Bestätigtes HCC auf der Grundlage histopathologischer Befunde von Tumorgewebe • Patient:innen haben keine vorherige systemische Therapie gegen HCC erhalten. • Nicht geeignet für eine lokoregionäre Therapie bei nicht resezierbarem HCC. Bei Patient:innen, bei denen nach einer lokoregionären Therapie des HCC eine Progression aufgetreten ist, muss die lokoregionäre Therapie ≥ 28 Tage vor dem <i>Baseline Scan</i> für die aktuelle Studie abgeschlossen worden sein. • BCLC-Stadium B (nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet) oder Stadium C • <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A • ECOG-PS von 0 vs. 1 bei Aufnahme in die Studie |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit einer HBV-Infektion, die durch ein positives HBsAg und/oder Anti-HBcAb mit nachweisbarer HBV-DNA (≥ 10 IU/ml oder über der Nachweisgrenze nach lokalem oder zentralem Laborstandard) gekennzeichnet ist, müssen vor der Aufnahme in die Studie mit einer antiviralen Therapie behandelt werden, um eine angemessene virale Suppression (HBV-DNA ≤ 2.000 IU/ml) zu gewährleisten. Die Patient:innen müssen die antivirale Therapie während der gesamten Studiendauer und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beibehalten. Patient:innen, die positiv auf HBc getestet wurden und deren HBV-DNA nicht nachweisbar war (< 10 IU/ml oder unter der Nachweisgrenze nach lokalem oder zentralem Laborstandard), benötigten vor der Aufnahme in die Studie keine antivirale Therapie. Diese Patient:innen werden bei jedem Zyklus getestet, um die HBV-DNA-Werte zu überwachen, und es wird eine antivirale Therapie eingeleitet, wenn HBV-DNA nachgewiesen wurde (≥ 10 IU/ml oder über der Nachweisgrenze nach lokalem oder zentralem Laborstandard). Patient:innen, bei denen HBV-DNA nachweisbar war, müssen eine antivirale Therapie einleiten und diese während der gesamten Studiendauer und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beibehalten. • Patient:innen mit HCV-Infektion: Bestätigte HCV-Diagnose, gekennzeichnet durch das Vorhandensein von nachweisbarer HCV-RNA oder Anti-HCV-Antikörpern bei der Aufnahme in die Studie (die Behandlung dieser Krankheit erfolgte gemäß der lokalen institutionellen Praxis). • Mindestens eine messbare, zuvor nicht bestrahlte, Läsion, deren längster Durchmesser zu <i>Baseline</i> mit CT oder MRT genau ≥ 10 mm gemessen werden konnte (ausgenommen Lymphknoten, deren kurze Achse ≥ 15 mm betragen muss) und die für genaue wiederholte Messungen gemäß den RECIST 1.1-Leitlinien geeignet ist. Eine Läsion, die nach einer früheren Ablation oder TACE fortgeschritten ist, könnte messbar sein, wenn sie diese Kriterien erfüllt. • Angemessene Organ- und Knochenmarkfunktion, wie unten definiert. Die unten gelisteten Kriterien a, b, c und f konnten nicht durch Transfusionen, Infusionen oder Wachstumsfaktorunterstützung erfüllt werden, die innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der ersten Dosis verabreicht wurden. <ul style="list-style-type: none"> a. Hämoglobin ≥ 9 g/dl b. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$ |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>c. Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{l}$</p> <p>d. TBL $\leq 2,0 \times \text{ULN}$</p> <p>e. AST und ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$</p> <p>f. Albumin $\geq 2,8 \text{ g/dl}$</p> <p>g. INR $\leq 1,6$</p> <p>Hinweis: Eine INR-Verlängerung aufgrund von Antikoagulanzen zur Prophylaxe (z. B. Vorhofflimmern) bei Patient:innen ohne Leberzirrhose könnte eine Ausnahme darstellen.</p> <p>h. Berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 50 \text{ ml/min}$ nach Cockcroft-Gault (unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts) oder 24-Stunden-Urin-Kreatinin-Clearance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis des postmenopausalen Status oder negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest bei prämenopausalen Patientinnen • Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Jeder der folgenden Punkte wurde als Ausschlusskriterium für die Studie betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für Mitarbeitende von AstraZeneca als auch für Mitarbeitende am Zentrum/Studienort). • Vorherige Studienbehandlung(en) in der vorliegenden Studie • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, es sei denn, es handelt sich um eine klinische Beobachtungsstudie (nicht interventionell) oder während des <i>Follow-up</i> einer Interventionsstudie. • Patient:innen, die ein Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erhielten. • Jegliche ungelöste Toxizität vom NCI CTCAE-Grad ≥ 2 aus einer früheren Antitumorthherapie mit Ausnahme von Alopezie, Vitiligo und den in den Einschlusskriterien definierten Laborwerten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit Neuropathie Grad ≥ 2 wurden nach Rücksprache mit dem Studienarzt oder der Studienärztin von Fall zu Fall beurteilt. ○ Patient:innen mit irreversiblen Toxizitäten, bei denen nicht zu erwarten ist, dass sie durch die Behandlung mit Durvalumab oder Tremelimumab verschlimmert werden, konnten nur nach Rücksprache mit dem Studienarzt oder der Studienärztin in die Studie aufgenommen werden. • Jede gleichzeitige Chemotherapie, Studienbehandlung oder biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige Anwendung einer |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Hormontherapie für nicht krebsbedingte Erkrankungen (z. B. eine Hormonersatztherapie) ist zulässig.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eine der Studienbehandlungen oder einen der Hilfsstoffe der Studienbehandlung. • Radiotherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Größerer chirurgischer Eingriff (gemäß Definition der Prüfarzt:innen) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Hinweis: Ein lokaler chirurgischer Eingriff an isolierten Läsionen zu palliativen Zwecken ist zulässig. • Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation (z. B. Lebertransplantation) • Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie in den letzten 12 Monaten oder Bedarf an Medikamenten zur Vorbeugung oder Kontrolle der Enzephalopathie (z. B. keine Lactulose, Rifaximin usw., wenn sie zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie eingesetzt werden). • Klinisch bedeutsamer Aszites, definiert als Aszites, der eine nicht pharmakologische Intervention (z. B. Parazentese) zur Aufrechterhaltung der symptomatischen Kontrolle erfordert, innerhalb von 6 Monaten vor der ersten geplanten Dosis. Patient:innen, die seit ≥ 2 Monaten stabile Dosen von Diuretika gegen Aszites erhalten, sind teilnahmeberechtigt. • Patient:innen mit Pfortader-Hauptthrombose (d. h. Thrombose im Hauptstamm der Pfortader, mit oder ohne Blutfluss) in der Bildgebung zu <i>Baseline</i> • Aktive oder frühere dokumentierte GI-Blutungen (z. B. Ösophagusvarizen oder Ulkusblutungen) innerhalb von 12 Monaten. Hinweis: Bei Patient:innen mit einer Vorgeschichte von gastrointestinalen Blutungen von mehr als 12 Monaten oder bei Patient:innen, die vom Prüfarzt oder von der Prüfarztin als Hochrisikopatient:innen für Ösophagusvarizen eingestuft wurden, war eine adäquate endoskopische Therapie gemäß den institutionellen Standards erforderlich. • Aktueller symptomatischer oder unkontrollierter Bluthochdruck, definiert als diastolischer Blutdruck >90 mmHg oder systolischer Blutdruck >140 mmHg. • Jede Erkrankung, die das Schlucken von Tabletten beeinträchtigt, unkontrollierte Diarrhö oder andere Kontraindikationen für eine orale Therapie. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen [z. B. Colitis oder Morbus Crohn], Divertikulitis [mit Ausnahme der Divertikulose], systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose-Syndrom oder Wegener-Syndrom [Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis, Uveitis usw.]). Patient:innen ohne aktive Erkrankung in den letzten 5 Jahren werden ausgeschlossen, es sei denn, sie wurden mit dem Studienarzt oder der Studienärztin besprochen und für eine Studienteilnahme als geeignet erachtet. Ausnahmen von diesem Kriterium waren die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vitiligo oder Alopezie ○ Hypothyreose (z. B. nach Hashimoto-Syndrom), die unter Hormonersatz stabil ist. ○ Jede chronische Hauterkrankung, die keine systemische Therapie erfordert. ○ Patient:innen mit Zöliakie, die allein durch eine Diät kontrolliert werden. • Koinfektion mit HBV und HCV oder HBV und HDV. HBV-positiv (Vorhandensein von HBsAg und/oder Anti-HBcAb mit nachweisbarer HBV-DNA); HCV-positiv (Vorhandensein von Anti-HCV-Antikörpern); oder HDV-positiv (Vorhandensein von Anti-HDV-Antikörpern). • Unkontrollierte interkurrente Krankheiten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, laufende oder aktive Infektionen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Interstitielle Lungenerkrankung, schwerwiegende chronische gastrointestinale Erkrankungen in Verbindung mit Diarrhö, Thrombose der unteren Hohlvene oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken, das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen erheblich erhöhen oder die Fähigkeit der Patient:innen beeinträchtigen würden, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen. • Vorgeschichte eines anderen primären Malignoms, ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Malignom, das mit kurativer Absicht behandelt wurde und keine aktive Erkrankung ≥ 5 Jahre vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und geringes potenzielles Risiko für ein Rezidiv. ○ Patient:innen mit einem anamnestisch bekannten Prostatakarzinom im Stadium $\leq T2cN0M0$ ohne |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>biochemisches Rezidiv oder Progression der Erkrankung, bei denen nach Ansicht der Prüffärzt:innen kein aktiver Eingriff erforderlich ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquat behandelte nicht melanomatöse Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Krankheitsanzeichen ○ Adäquat behandeltes Karzinom in situ ohne Krankheitsanzeichen <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer leptomeningealen Karzinomatose • Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression in der Vorgeschichte oder aktuell. Bei Patient:innen, bei denen zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> der Verdacht auf Hirnmetastasen besteht, sollte vor Studienbeginn eine MRT (bevorzugt) oder CT des Gehirns, jeweils vorzugsweise mit intravenösem Kontrastmittel, durchgeführt werden. • Bekanntes fibrolamelläres HCC, sarkomatoides HCC oder gemischtes Cholangiokarzinom und HCC • Aktive primäre Immundefizienz in der Vorgeschichte • Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose (klinische Bewertung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Röntgenbefund sowie Tuberkulostest entsprechend der lokalen Praxis) oder HIV (positive HIV1/2-Antikörper) • Derzeitige oder frühere Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, mit Ausnahme der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion) ○ Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen von höchstens 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ○ Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. als Prämedikation bei CT-Untersuchungen) • Erhalt eines attenuierten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Hinweis: Patient:innen, die in die Studie aufgenommen wurden, sollten während der Studienbehandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung keinen Lebendimpfstoff erhalten. • Patientinnen, die schwanger sind oder stillen, oder Patient:innen im fortpflanzungsfähigen Alter, die nicht bereit waren, vom <i>Screening</i> bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Durvalumab Monotherapie oder 180 Tage nach der letzten Dosis der Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab eine wirksame Geburtenkontrolle |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>durchzuführen. Der Verzicht auf sexuelle Aktivitäten entsprechend der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patient:innen während der gesamten Behandlungsdauer und der Auswaschphase war eine akzeptable Praxis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Randomisierung oder Behandlung in einer früheren klinischen Studie mit Durvalumab und/oder Tremelimumab, unabhängig von der Zuordnung zum Behandlungsarm. • Patient:innen, die vor der ersten Dosis der Studienbehandlung Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-CTLA-4 erhalten haben. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Es gab 170 Zentren in den folgenden 16 Ländern: Brasilien (13 Zentren), Deutschland (10), Frankreich (14), Hongkong (5), Indien (10), Italien (8), Japan (27), Kanada (9), Russische Föderation (10), Spanien (6), Südkorea (8), Taiwan (9), Thailand (9), Ukraine (8), Vereinigte Staaten von Amerika (21) und Vietnam (3). |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf vier Studienarme randomisiert:</p> <p>Arm 1: Durvalumab Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen i.v. <p>Arm 2: Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremelimumab 75 mg alle 4 Wochen i.v. × 4 Dosen + Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen i.v. <p>Arm 3: STRIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremelimumab 300 mg × 1 Dosis i.v. + Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen i.v. <p>Arm 4: Sorafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib 400 mg BID oral (Tablette) <p>Anmerkung zur Dosierung von Durvalumab und Tremelimumab: Für Patient:innen mit einem Gewicht ≤30 kg ist eine gewichtsabhängige Dosierung (20 mg/kg alle 4 Wochen) für Durvalumab und für Tremelimumab (1 mg/kg alle 4 Wochen für Patient:innen des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab [75 mg] bzw. 4 mg/kg für den STRIDE-Arm) vorgesehen.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. | <p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen STRIDE und Sorafenib (Überlegenheit) <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Durvalumab Monotherapie und Sorafenib (Nicht-Unterlegenheit) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Durvalumab Monotherapie und Sorafenib (Überlegenheit) <p>Weitere sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens zu 18/24/36 Monaten, des progressionsfreien Überlebens, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechrates; Krankheitskontrollrate, Krankheitskontrollrate zu Woche 16/24, Dauer des Ansprechens zwischen Durvalumab Monotherapie und Sorafenib bzw. STRIDE und Sorafenib gemäß RECIST 1.1 unter Verwendung der Bewertung der Prüffärzt:innen • Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie und STRIDE hinsichtlich der Gesamtansprechrates, des besten objektiven Ansprechens und Dauer des Ansprechens gemäß RECIST 1.1 und mRECIST unter Verwendung der Bewertung eines BICR • Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie im Vergleich zu Sorafenib und STRIDE im Vergleich zu Sorafenib nach PD-L1-Expression (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechrates, Krankheitskontrollrate, Krankheitskontrollrate zu Woche 16/24, Dauer des Ansprechens gemäß RECIST 1.1 unter Verwendung der Bewertung der Prüffärzt:innen) • Vergleich der krankheitsbezogenen Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Durvalumab Monotherapie und Sorafenib bzw. STRIDE und Sorafenib (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18) • Untersuchung der Immunogenität von Durvalumab Monotherapie und STRIDE • Untersuchung der PK und Pharmakodynamik von Durvalumab Monotherapie und STRIDE <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit in allen Studienarmen <p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des progressionsfreien Überlebens nach einer weiteren Behandlung mit Tremelimumab (<i>Rechallenge</i>-Behandlung) im STRIDE-Arm sowie Untersuchung des progressionsfreien Überlebens nach erster Folgetherapie im Durvalumab Monotherapie-, STRIDE- und Sorafenib-Arm (progressionsfreies Überleben nach Wiederbehandlung mit |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Tremelimumab, progressionsfreies Überleben nach erster Folgetherapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie im Vergleich zu Sorafenib und STRIDE im Vergleich zu Sorafenib gemäß irRECIST und mRECIST • Untersuchung der Beziehung zwischen den progressiven Veränderungen des AFP-Spiegels und den Wirksamkeitsparametern • Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie im Vergleich zu Sorafenib und STRIDE im Vergleich zu Sorafenib nach Genexpression zu <i>Baseline</i> • Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie im Vergleich zu Sorafenib und STRIDE im Vergleich zu Sorafenib nach Biomarker-Kandidaten die mit der Arzneimittelaktivität korrelieren können oder Patient:innen identifizieren können, die wahrscheinlich auf die Behandlung ansprechen. • Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie im Vergleich zu Sorafenib bei Patient:innen, die ein geringes Risiko für frühe Sterblichkeit basierend auf <i>Baseline</i>-Charakteristika aufweisen. • Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie gegenüber STRIDE in der Gesamtpopulation und in der Population nach PD-L1-Status getrennt • Untersuchung der patientenberichteten Verträglichkeit von Durvalumab Monotherapie im Vergleich zu Sorafenib und STRIDE im Vergleich zu Sorafenib mittels spezifischer Items des PRO-CTCAE • Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (EQ-5D-5L und Krankenhausaufnahmeformular) • Untersuchung des von den Ärzt:innen berichteten Endpunkts ECOG-PS im Durvalumab Monotherapie-Arm im Vergleich zum Sorafenib-Arm und STRIDE-Arm im Vergleich zum Sorafenib-Arm • Untersuchung der Wirksamkeit des beendeten Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (75 mg) zu deskriptiven Zwecken |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Item 3b |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Im Rahmen dieser Studie wurde geplant, 1.310 Patient:innen zu randomisieren (385 je Studienarm für den Durvalumab Monotherapie-, STRIDE- und Sorafenib-Arm, sowie 155 für |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>den Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab [75 mg] vor dessen Schließung).</p> <p>Die Studie wurde so geplant, dass sie die Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens von STRIDE gegenüber Sorafenib zeigen kann.</p> <p>Bei der Schätzung des Stichprobenumfangs wurde von einer exponentiellen Verteilung des Gesamtüberlebens und einer zweimonatigen Verzögerung bei der Trennung der Kurven des Gesamtüberlebens für den STRIDE-Arm im Vergleich zum Sorafenib-Arm ausgegangen, daher die Verwendung einer durchschnittlichen HR (0,70 für STRIDE im Vergleich zu Sorafenib). Bei der Schätzung der Analysezeiten mit einem <i>Follow-up</i> von 15,5 Monaten und einer Gesamtdauer von 37,5 Monaten wurde eine ungleichmäßige Rekrutierung von Patient:innen mit einer Dauer von 22 Monaten angenommen. Es wurde keine Anpassung für Studienabbrecher:innen vorgenommen.</p> <p>Für den Vergleich der Wirksamkeit wurde ein medianes Gesamtüberleben von 11,5 Monaten für den Sorafenib-Arm angenommen mit einer Gesamtüberlebensrate zu 18 Monaten von 33,8%. Der angenommene Behandlungseffekt für das Gesamtüberleben war ein durchschnittliches HR von 0,70 von STRIDE im Vergleich zu Sorafenib, was zu einem Anstieg des medianen Gesamtüberleben von 11,5 Monate auf 16,5 Monate führt und zu einem Anstieg der Gesamtüberlebensrate zu 18 Monaten von 33,8% auf 46,8%.</p> <p>Die finale Analyse zum Gesamtüberleben wurde durchgeführt, wenn insgesamt etwa 515 Ereignisse im STRIDE- und Sorafenib-Arm (kombiniert über beide Arme) auftraten (~67% Datenreife), etwa 37,5 Monate nachdem der erste Patient oder die erste Patientin randomisiert wurde. Diese Anzahl an Ereignissen lieferte eine <i>Power</i> von mindestens 97%, um einen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 4,25% zu zeigen. Der kleinste Behandlungsunterschied, der bei der finalen Analyse als statistisch signifikant angesehen werden konnte, war ein durchschnittliches HR von 0,84 (Anstieg des medianen Gesamtüberleben von 11,5 Monaten auf ca. 13,5 Monate im STRIDE-Arm im Vergleich zum Sorafenib-Arm).</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Für diese Studie waren zwei Interimanalysen und eine finale Analyse geplant:</p> <p>Die erste Interimanalyse wurde durchgeführt, nachdem 100 Patient:innen pro Behandlungsarm die Möglichkeit für ein mindestens 32-wöchiges <i>Follow-up</i> hatten (d. h. randomisiert ≥ 32 Wochen vor dem ersten Datenschnitt) und</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>nachdem alle Patient:innen in die Studie aufgenommen worden waren (Datenschnitt: 02. September 2019). Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit des Durvalumab Monotherapie- und des STRIDE-Arms in Bezug auf die Endpunkte Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Die zweite Interimanalyse wurde durchgeführt, als 415 Ereignisse zum Gesamtüberleben im STRIDE-Arm und Sorafenib-Arm zusammen aufgetreten waren (~52% Datenreife) (Datenschnitt: 22. Mai 2020). Der Schwellenwert für die Datenberichterstattung wurde bei der zweiten Interimanalyse nicht erreicht (d. h. der Vergleich des Gesamtüberlebens für STRIDE im Vergleich zu Sorafenib war bei einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,0244 nicht statistisch signifikant), und das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC) empfahl die Fortsetzung der Studie bis zur finalen Analyse.</p> <p>Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem 555 Todes-Ereignisse im STRIDE-Arm und Sorafenib-Arm zusammen (71% Datenreife) aufgetreten waren, 46 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patient:innen wurden über ein interaktives Web-Response-System (IWRS) nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1:1:1:1 den Behandlungsarmen zugewiesen. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • MVI (ja vs. nein) • Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes HBV vs. bestätigtes HCV vs. andere) • ECOG-PS (0 vs. 1) |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Patient:innen wurden mit Hilfe eines IWRS nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugewiesen. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die | Die Patient:innen wurden mit Hilfe eines IWRS nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugewiesen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) nein b) nein c) ja (Sponsor-blind) |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Analysepopulationen</p> <p><u>FAS (ITT):</u> Die FAS-Population beinhaltet für alle randomisierten Patient:innen, inklusive fälschlich randomisierter Patient:innen. Die FAS-Population wird für alle formalen Wirksamkeitsanalysen verwendet (inkl. patientenberichtete Endpunkte) Die Behandlungsarme werden anhand der randomisierten Studienmedikation verglichen, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber keine Studienmedikation erhielten, werden dem Studienarm zugeordnet, zu dem sie randomisiert wurden.</p> <p><u>SAS:</u> Das SAS beinhaltet alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, inklusive fälschlich randomisierter Patient:innen oder nicht-randomisierter Patient:innen, die die Behandlung begonnen haben. Die Sicherheitsdaten werden nicht formell analysiert, sondern anhand des SAS entsprechend der erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Wenn ein Patient oder eine Patientin eine beliebige Menge einer experimentellen Therapie erhält, wird dieser bzw. diese in der Behandlungsgruppe ausgewertet, die der ersten experimentellen Behandlung entspricht, die dieser oder diese erhalten hat. Erhält ein Patient oder eine Patientin nur die Therapie des Kontrollarms, wird dieser oder diese in der Kontrollgruppe ausgewertet.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts: Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Adjustierung nach</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Ätiologie der Lebererkrankung [bestätigtes HBV vs. bestätigtes HCV vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1] und MVI [ja vs. nein]) analysiert. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Ätiologie der Lebererkrankung [bestätigtes HBV vs. bestätigtes HCV vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1] und MVI [ja vs. nein]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet.</p> <p>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben: wie Gesamtüberleben • Zeit bis zur Progression: wie Gesamtüberleben • Gesamtansprechrare: logistisches Regressionsmodell • Bestes objektives Ansprechen, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens: deskriptive Analyse • Gesamtüberleben zu 12/18/24/36 Monaten: Kaplan-Meier Schätzer • Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zur ersten Folgetherapie: wie progressionsfreies Überleben, ohne Adjustierung für Multiplizität; berichtet außerhalb des CSR • Patientenberichtete Endpunkte: MMRM, Zeit bis zur Verschlechterung, Verbesserungsrate, Ansprechen pro Visite, bestes Ansprechen • Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Analyse |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Präspezifizierte Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben für den Vergleich zwischen dem STRIDE-Arm und Sorafenib, Durvalumab Monotherapie und Sorafenib sowie Durvalumab Monotherapie und STRIDE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, 65 Jahre) • PD-L1-Expression (positiv, negativ) • Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes HBV, bestätigtes HCV, andere) • AFP-Serumspiegel (<400 ng/ml, ≥400 ng/ml) • MVI (ja, nein) • EHS (ja, nein), definiert als Fernmetastasen in der Pathologie beim <i>Screening</i> • ECOG-PS (0, 1) • BCLC-Stadium bei Studienbeginn (B, C) • Region (Asien ohne Japan, Rest der Welt einschließlich Japan) • MVI=ja und/oder EHS=ja • MVI=nein und EHS=nein |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|---|
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Siehe <i>Flow-Chart</i> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe <i>Flow-Chart</i> |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erster Patient/Erste Patientin aufgenommen: 11. Oktober 2017 Letzter Patient/Letzte Patientin aufgenommen: 19. Juni 2019 <u>1. Datenschnitt:</u> 02. September 2019 (geplante Interimanalyse 1) <u>2. Datenschnitt:</u> 22. Mai 2020 (geplante Interimanalyse 2) <u>3. Datenschnitt</u> 27. August 2021 (finale Analyse des Gesamtüberleben) |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die HIMALAYA-Studie ist noch laufend, voraussichtlich <i>last patient last visit</i> August 2024. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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

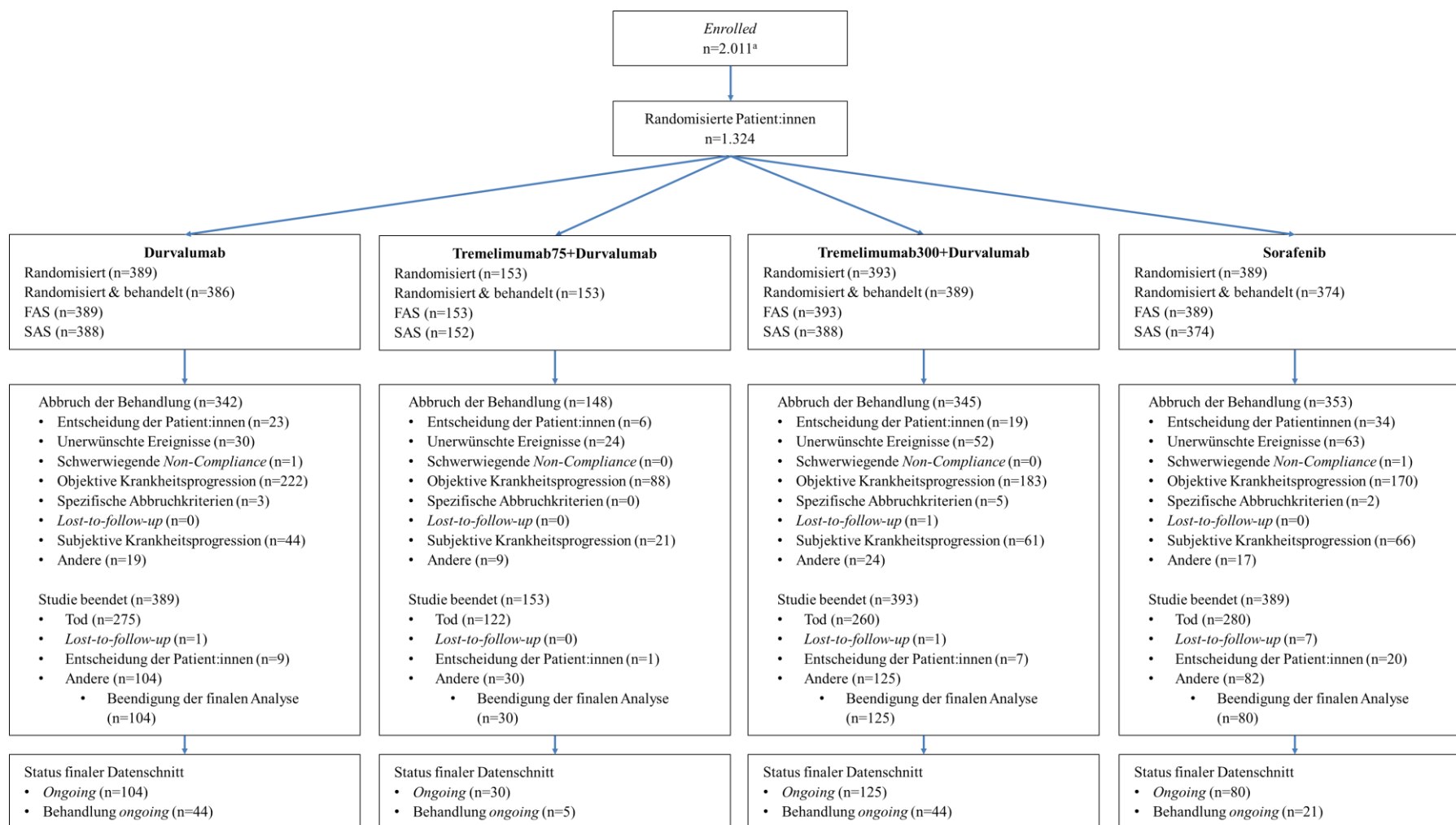


Abbildung 19: Patientenfluss der HIMALAYA-Studie (Datenschnitt: 27. August 2021). Quelle: [14]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die folgenden Angaben wurden dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Anhang 4E, Modul 4) entnommen [65].

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMbrave150

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Fragestellung</p> <p>Die Studie YO40245 (im Folgenden als IMbrave150 bezeichnet) ist eine zweiarmige, offene, randomisierte und multizentrische internationale Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung. Der primäre CSR stellt, neben weiteren sekundären und explorativen Endpunkten sowie der Sicherheit, die Resultate der Primäranalyse zum progressionsfreien Überleben und der ursprünglich als ersten Interimanalyse geplanten Analysen zum Gesamtüberleben dar. Datenschnitt dafür war am 29. August 2019.</p> <p>Zielkriterien</p> <p><u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit</u></p> <p>Primäres Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib anhand der koprimary Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, und • Progressionsfreies Überleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch eine IRF gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat. <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate, definiert als vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen, beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß RECIST v1.1, ○ durch eine IRF gemäß für HCC modifizierter RECIST-Kriterien (HCC mRECIST) sowie ○ durch Prüfärzt:innen gemäß RECIST v1.1. • Dauer des objektiven Ansprechens, definiert als Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß RECIST v1.1, ○ durch eine IRF gemäß HCC mRECIST sowie ○ durch Prüfärzt:innen gemäß RECIST v1.1. • Progressionsfreies Überleben beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß HCC mRECIST sowie ○ durch Prüfärzt:innen gemäß RECIST v1.1. • Zeit bis zur Progression, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß RECIST v1.1, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß HCC mRECIST sowie ○ durch Prüfer:innen gemäß RECIST v1.1. ● Zusammenhang zwischen präspezifizierten Biomarkern und der Wirksamkeit: Progressionsfreies Überleben beurteilt durch Prüfer:innen und eine IRF gemäß RECIST v1.1 und Gesamtüberleben nach dem Serumspiegel von AFP zu <i>Screening</i> (<400 ng/ml vs. >400 ng/ml) ● Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu <i>Baseline</i>, in den folgenden Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliche Funktion, ○ Rollenfunktion, ○ Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität <p><u>Kriterien zur Beurteilung der Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse mit Klassifizierung der Schwere nach NCI CTCAE v4.0 ● Vitalzeichen ● Klinische Laboregebnisse <p><u>Immunogenitätsbezogene Zielkriterien</u></p> <p>Immunantwort gegenüber Atezolizumab gemessen am Auftreten von Anti-Arzneimittel-Antikörpern während der Studie in Relation zur Anwesenheit von ADA zu <i>Baseline</i>.</p> <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ausgewählte Symptome des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18 Fragebogens. ● Potenzielle Effekte von ADA gegenüber Atezolizumab auf Wirksamkeit, Sicherheit sowie Pharmakokinetik von Atezolizumab ● Gesundheitszustand mittels des Fragebogens EQ-5D-5L. Erhoben als Nutzwerte zur Verwendung in gesundheitsökonomischen Evaluationen. <p>Statistische Hypothese</p> <p><u>Ko-primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</u></p> <p>Um mittels <i>Log-Rank</i>-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,048 einen Vorteil im Gesamtüberleben aufzuzeigen, sind für die finale Analyse des Gesamtüberlebens etwa 312 Todesfälle erforderlich. Dieser Schätzung liegt die Annahme einer medianen Verbesserung des Gesamtüberlebens um 4,9 Monaten gegenüber der Kontrolle zugrunde (entsprechend einem HR von 0,71) sowie die Festlegung des Beta-Niveaus bei 20%, d. h. eine statistische Gesamtpower von 80%. Der minimale feststellbare Unterschied im Gesamtüberleben liegt im Vergleich zur Kontrolle bei 3,3 Monaten (entsprechend einem HR von 0,783). Es wird angenommen, dass diese Analyse etwa 33 Monate nach der Aufnahme des ersten Patienten oder der ersten Patientin in die Studie durchgeführt werden kann.</p> <p>Null- und Alternativhypothese zum Gesamtüberleben, definiert als Zeitraum zwischen dem Tag der Randomisierung und Tod gleich welcher Ursache, wurden mittels der Überlebensfunktionen $S_A(t)$ bzw. $S_B(t)$ für die Arme A (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) bzw. B (Sorafenib) wie folgt formuliert:</p> <p>$H_0: S_{OS_A}(t) = S_{OS_B}(t)$ versus $H_1: S_{OS_A}(t) \neq S_{OS_B}(t)$</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p><u>Ko-primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben IRF-basiert gemäß RECIST v1.1</u></p> <p>Um eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gemäß RECIST v1.1 auf Basis der Bewertung einer IRF-PFS mittels <i>Log-Rank</i>-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,002 nachzuweisen, sind für die primäre Analyse etwa 308 Ereignisse erforderlich. Dies basierend auf einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3,3 Monaten im Vergleich zur Kontrolle (entsprechend einem HR von 0,55) und einer statistischen <i>Power</i> von 97%. Der minimal feststellbare Unterschied für das progressionsfreie Überleben lag bei 1,8 Monaten, entsprechend einem HR von 0,688. Der klinische Datenschnitt für diese primäre Analyse wird für etwa 16 Monate nach der Aufnahme des ersten Patienten oder der ersten Patientin in die Studie erwartet.</p> <p>Null- und Alternativhypothese zum progressionsfreien Überleben, definiert als Zeitraum zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Auftreten einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder Tod gleich welcher Ursache, wurden mittels der progressionsfreien Überlebensfunktionen $S_A(t)$ bzw. $S_B(t)$ für die Arme A (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) bzw. B (Sorafenib) wie folgt formuliert:</p> <p>$H_0: S_{PFS_A}(t) = S_{PFS_B}(t)$ versus $H_1: S_{PFS_A}(t) \neq S_{PFS_B}(t)$</p> <p>China-Erweiterungskohorte</p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte wurde eine separate Analyse durchgeführt, in der die Daten von allen Patient:innen sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch während der erweiterten Rekrutierungsphase in China aufgenommen wurden, kombiniert und zusammengefasst wurden. Daten aus der China-Erweiterungskohorte werden nicht in die Primäranalyse und den CSR der globalen Studienpopulation einbezogen. Die China-Erweiterungskohorte war nicht darauf gepowert, eine statistische Signifikanz der Wirksamkeit zu zeigen und es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem separaten Report berichtet. Die statistischen Details dazu wurden im SAP dokumentiert.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>IMbrave150 ist eine zweiarmige offene randomisierte und multizentrische internationale Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung.</p> <p>Es wird angestrebt, in der globalen Rekrutierungsphase über alle Standorte hinweg etwa 480 Patient:innen einzuschließen. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm (experimenteller Arm): 1.200 mg Atezolizumab und 15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle drei Wochen als intravenöse Infusion, • Sorafenib-Arm (Kontrollarm): Sorafenib 400 mg kontinuierlich zweimal täglich. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Asien [außer Japan] vs. Rest der Welt) • Extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion (vorhanden vs. nicht vorhanden) • <i>Baseline</i> AFP (<400 ng/ml vs. ≥400 ng/ml) • ECOG-PS (0 vs. 1) <p>Das Studiendesign wird in nachfolgendem Schema zusammengefasst:</p> <p>China-Erweiterungskohorte:</p> <p>Der Sponsor plante, insgesamt etwa 135 Patient:innen vom chinesischen Festland einzuschließen. Für den Fall, dass nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase weniger als 135 Patient:innen vom chinesischen Festland eingeschlossen sein sollten, wären anschließend in einer erweiterten Einschlussphase in China zusätzliche chinesische Patient:innen im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme zu randomisieren, um insgesamt etwa 135 Patient:innen vom chinesischen Festland für eine chinesische Subgruppe einzuschließen. Diese China-Erweiterungskohorte umfasste alle auf dem chinesischen Festland (d. h. sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch in der erweiterten chinesischen Einschlussphase) sowie die in Taiwan und Hongkong eingeschlossenen Patient:innen. Die in der chinesischen Extensionsphase eingeschlossenen Patient:innen folgten dem gleichen Zeitplan des Studienablaufes und erhielten Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Sorafenib wie in der globalen Studie.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn | <p>Protokolländerungen</p> <p>Die erste Version des Studienprotokolls für IMbrave150 vom 18. Oktober 2017 wurde insgesamt dreimal überarbeitet. Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Protokollversion 1 (18. Oktober 2017)</u> Originalprotokoll</p> <p><u>Protokollversion 2 (14. März 2018)</u> Erste Version, nach der Patient:innen behandelt wurden.</p> <p><u>Protokollversion 3 (15. September 2018)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ko-primären Endpunkte der Studie wurden von Prüffärzt:innen-basierter Gesamtansprechrate und Gesamtüberleben in IRF-basiertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben geändert, da die Gesamtansprechrate für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab in der Phase-Ib-Studie GO30140 eingehend untersucht worden war. • Die Einschlusskriterien wurden überarbeitet, um die Patientenpopulation genauer zu erfassen und damit die Sicherheit der Patient:innen hinsichtlich des Toxizitätsprofils der Studienmedikation zu gewährleisten. • Das Zeitfenster zur Feststellung von ECOG-PS, <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A sowie adäquater Laborwerte zur hämatologischen Funktion und Organfunktion wurde von 14 Tagen auf 7 Tage vor der Randomisierung verkürzt, um sicherzustellen, dass geeignete Patient:innen eingeschlossen und Patient:innen mit einer fortschreitenden Verschlechterung der Leberfunktion und des allgemeinen Gesundheitsstatus ausgeschlossen werden. • Die immunvermittelte Nephritis wurde als wichtiges identifiziertes Risiko von Atezolizumab ergänzt. Ebenso die entsprechenden <i>Management-Guidelines</i>. • Weitere Entnahmen von Proben bezüglich Atezolizumab-ADA und Pharmakokinetik (PK) zur vollständigeren Charakterisierung von ADA-Reaktionen auf Atezolizumab wurden angesetzt. <p><u>Protokollversion 4 (20. Februar 2019)</u></p> <p>Das Protokoll wurde vorwiegend geändert, um die ursprünglich geplante statistische Analyse zu modifizieren und an den SAP anzupassen; eine zweite Interimanalyse zum Gesamtüberleben wurde in der Erwartung der sich ändernden Therapielandschaft zum HCC hinzugefügt. Folgende weitere Änderungen des SAP wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zur Kontrolle der Typ-I-Gesamtfehlerrate verwendete Methode wurde aktualisiert; statt des gruppensequentiell gewichteten Holm-Verfahrens wurde auf die Verwendung eines grafischen Ansatzes umgestellt, um den Typ-I-Fehler auf dem 5%-Niveau (zweiseitig) stark zu kontrollieren. • Der sekundäre Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte wurde an die ko-primären Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben angepasst. • Progressionsfreies Überleben wurde bei der Analyse der chinesischen Subgruppe als primärer Endpunkt ergänzt, um Übereinstimmung mit der Analyse der globalen Studie zu erzielen. <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Es gab keine Änderungen der geplanten Analysen. Alle durchgeführten statistischen Analysen sind konsistent mit dem SAP.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 4 | Probanden/ Patienten | |
| 4a | Ein-/Aus- schlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Die Zielpopulation HCC bestand aus Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC, die keine vorherige systemische Therapie erhalten hatten. Nachfolgend sind die wichtigsten Kriterien aufgeführt, die für die Aufnahme der HCC-Patient:innen in die Studie erforderlich waren.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Patient:innen, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einwilligungserklärung • Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Fähigkeit nach Einschätzung der Prüffärzt:innen, das Studienprotokoll einzuhalten • Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes und/oder nicht resezierbares HCC mit Bestätigung der Diagnose durch Histologie/Zytologie oder klinisch gemäß den Kriterien der AASLD bei zirrhotischen Patient:innen (Details im Protokoll). Bei Patient:innen ohne Zirrhose war eine histologische Bestätigung der Diagnose erforderlich. • Erkrankung, die einer kurativen chirurgischen und/oder lokoregionären Therapie nicht zugänglich war, oder eine nach chirurgischen und/oder lokoregionären Therapien fortgeschrittene Erkrankung. • Keine vorherige systemische Therapie (einschließlich Studienmedikationen) gegen HCC. Eine vorherige Anwendung pflanzlicher Therapien/traditioneller chinesischer Medizin mit im Anwendungsgebiet ausgewiesener Aktivität gegen Krebs war erlaubt, wenn die Medikation vor der Randomisierung abgesetzt wurde. • Mindestens eine gemäß RECIST v1.1 messbare unbehandelte Läsion • Patient:innen mit vorheriger lokaler Therapie (z. B. RFA, PEI oder PAI, Kryoablation, hochintensiver fokussierter Ultraschall, TACE, TAE, etc.) waren geeignet, sofern die Zielläsion(en) vorher nicht mit einer lokalen Therapie behandelt worden war(en) oder im Umfeld der Lokalthherapie inzwischen eine Progression gemäß RECIST v1.1. aufwies(en). • Tumorgewebeproben vor der Behandlung (sofern verfügbar): <ul style="list-style-type: none"> ○ Sofern Tumorgewebe verfügbar ist, sollte innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung eine Formalin-fixierte, Paraffin-eingebettete Tumorprobe in einem Paraffinblock (Blöcke bevorzugt) oder etwa 10-15 frisch geschnittene, serielle, ungefärbte Schnitte mit einem begleitenden Pathologiebefund eingereicht werden. ○ Wenn keine Paraffin-eingebettete Tumorproben in der beschriebenen Art vorliegen, werden jegliche Probentypen akzeptiert (einschließlich Feinnadelproben, Zellpellets, z. B. aus Pleuraerguss, und Lavageproben). Ein entsprechender Pathologiebefund sollte den Proben beigelegt sein. ○ Wenn kein Tumorgewebe verfügbar ist (z. B. weil es durch vorherige diagnostische Tests aufgebraucht ist), sind die Patient:innen dennoch geeignet. • ECOG-PS von 0 oder 1 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A • Adäquate hämatologische Funktion und Organfunktion, definiert durch folgende Laborwerte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation, wenn nicht anders spezifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($1.500/\mu l$) ohne Unterstützung durch Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktor. ○ Lymphozytenzahl $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ($500/\mu l$) ○ Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ ($75.000/\mu l$) ohne Transfusion ○ Hämoglobin ≥ 90 g/l (9 g/dl); um dieses Kriterium einzuhalten, durften die Patient:innen transfundiert werden. ○ AST, ALT und AP ≤ 5-fache des ULN ○ Serumbilirubin ≤ 3-fache ULN ○ Serumkreatinin $\leq 1,5$-fache ULN oder Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min (berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel) ○ Serumalbumin ≥ 28 g/l ($2,8$ g/dl) ○ Für Patient:innen ohne therapeutische Antikoagulation: INR oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit ≤ 2-fache des ULN ○ Urin-Sticktest auf Proteinurie < 2 + (innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienmedikation); Patient:innen mit anhand eines Urin-Sticktests entdeckter ≥ 2 + Proteinurie zu <i>Baseline</i> sollten sich einer 24-Stunden-Urinsammlung unterziehen und < 1 g Protein in 24 Stunden aufweisen. • Bewältigung aller akuten, klinisch signifikanten, therapiebezogenen Toxizität durch vorherige Therapien von Grad ≤ 1 vor Studieneintritt mit Ausnahme von Alopezie • Negativer HIV-Test bei <i>Screening</i> • Dokumentierter virologischer Status bezüglich Hepatitis, beim <i>Screening</i> durch serologische HBV- und HCV-Tests bestätigt • Für Patient:innen mit aktiver Hepatitis B: HBV-DNA < 500 IU/ml, ermittelt innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation, Behandlung der Hepatitis B (nach lokalem Behandlungsstandard, z. B. Entecavir) seit mindestens 14 Tagen vor Studieneintritt und Bereitschaft, die Behandlung für die Dauer der Studie fortzusetzen. • Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zu sexueller Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung kontrazeptiver Methoden mit einer Ausfallrate von $< 1\%$ pro Jahr während der Behandlungsperiode sowie für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab, 6 Monate nach der letzten Dosis Bevacizumab oder 1 Monat nach der letzten Dosis Sorafenib. <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen werden als gebärfähig eingestuft, wenn sie postmenarcheal sind, nicht postmenopausal (≥ 12 Monate dauerhafte Amenorrhoe aufgrund keiner anderen bekannten Ursache als der Menopause) und nicht chirurgisch sterilisiert (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter). ○ Beispiele für kontrazeptive Methoden mit einer Ausfallrate $< 1\%$ pro Jahr umfassen bilaterale Tubusligatur, Sterilisation des Mannes, hormonell ovulationshemmende Kontrazeptiva, Hormonfreisetzung und kupferhaltige Intrauterinpressare. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Zuverlässigkeit der Einhaltung sexueller Abstinenz war in Relation zur Dauer der klinischen Studie sowie zum bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patient:innen zu bewerten. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Temperaturmethode oder symptothermale und zyklusabhängige Methoden) und Coitus interruptus wurden als Kontrazeptionsmethoden nicht akzeptiert. ● Bei Männern: Zustimmung zu sexueller Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung kontrazeptiver Maßnahmen und Einverständnis, Samenspenden zu unterlassen, wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten Männer während der Behandlungsperiode und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Bevacizumab oder 3 Monate nach der letzten Dosis Sorafenib abstinent bleiben oder ein Kondom plus eine zusätzliche kontrazeptive Methode verwenden, die zusammen eine Ausfallrate <1% pro Jahr ergeben. Männer sollten während derselben Zeitspanne Samenspenden unterlassen. ○ Bei schwangeren Partnerinnen mussten Männer während der Behandlungsperiode und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Bevacizumab oder 3 Monate nach der letzten Dosis Sorafenib abstinent bleiben, um eine Exposition des Embryos zu vermeiden. ○ Die Zuverlässigkeit der Einhaltung sexueller Abstinenz war in Relation zur Dauer der klinischen Studie sowie zum bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patient:innen zu bewerten. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Temperaturmethode oder symptothermale und zyklusabhängige Methoden) und Coitus interruptus wurden als Kontrazeptionsmethoden nicht akzeptiert. ● Für die erweiterte Einschlussphase in China: Chinesische Abstammung und Wohnsitz in China, Hongkong oder Taiwan mit Einschreibung in von der CFDA anerkannten Studienzentren <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patient:innen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Leptomeningeale Erkrankung in der Vorgeschichte ● Aktive oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung oder Immunschwäche, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischen Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, Antiphospholipid-Syndrom, Wegenersche Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom oder multiple Sklerose, mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit Autoimmun-Hypothyreoidismus in der Vorgeschichte können unter laufender Schilddrüsenhormonersatztherapie an der Studie teilnehmen. ○ Patient:innen mit einem kontrollierten Diabetes mellitus Typ-1, die mit Insulin behandelt werden, können an der Studie teilnehmen. ○ Patient:innen mit Ekzem, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit rein dermatologischen Manifestationen (d. h. Patient:innen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>mit Psoriasis-Arthritis wurden ausgeschlossen) können eingeschlossen werden, sofern folgende Bedingungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauterscheinung bedeckt <10% der Körperoberfläche. ▪ Die Erkrankung war bei Studienbeginn gut kontrolliert und erforderte nur topische Steroide von geringer Wirkstärke. ▪ Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung in den vergangenen 12 Monaten, welche eine Behandlung mit Psoralen plus Ultraviolett-A-Strahlung, Methotrexat, Retinoiden, biologischen Wirkstoffen, oralen Calcineurininhibitoren sowie hochpotenten oder oralen Steroiden erforderte. <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose, organisierenden Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), Arzneimittel-induzierten oder idiopathischen Pneumonitis, oder Hinweise auf eine aktive Pneumonitis im Thorax-CT während des <i>Screenings</i>. Die Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Strahlungsfeld (Fibrose) ist zulässig. • Aktive Tuberkulose • Relevante kardiovaskuläre Erkrankung, wie etwa nach Stadium II oder höher gemäß NYHA-Klassifikation, Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskulärer Zwischenfall im Zeitraum von 3 Monaten vor Studienbeginn, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris. • Großer chirurgischer Eingriff aus anderen Gründen als für die Diagnose innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn oder die Erwartung, dass ein großer chirurgischer Eingriff im Verlauf der Studie erforderlich würde. • Andere maligne Erkrankungen als HCC innerhalb von 5 Jahren vor dem <i>Screening</i> mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko bezüglich Metastasen oder Tod (z. B. Überlebensrate nach 5 Jahren von >90%) wie hinreichend behandeltes Zervixkarzinom in situ, Nicht-Melanom-Hautkrebs, lokalisiertes Prostatakarzinom, duktales Karzinom in situ oder Gebärmutterkrebs in Stadium I. • Schwere Infektion innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen im Zuge der Infektion, Bakteriämie oder schwere Pneumonie. • Therapeutische Anwendung oral oder intravenös verabreichter Antibiotika innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation. Patient:innen, die prophylaktisch Antibiotika erhielten (z. B. zur Prävention von Harnwegsinfekten oder Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen), konnten eingeschlossen werden. • Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder solide Organtransplantation. • Alle anderen Krankheiten, Stoffwechselstörungen, körperlichen Untersuchungsbefunde oder klinischen Laborergebnisse, die gegen die Verwendung eines Prüfpräparats sprechen, Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse haben könnten oder ein hohes Risiko für Komplikationen während der Behandlung bedeuten. • Erhalt einer abgeschwächten Lebendimpfung innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation oder die Erwartung, dass eine solche |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Impfung während der Behandlung mit Atezolizumab oder innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Dosis erforderlich werden würde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte schwerer allergischer, anaphylaktischer Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Produkten aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters sowie anderen Komponenten der Zubereitungen von Atezolizumab oder Bevacizumab • Schwangerschaft, Stillen oder die Absicht, während der Studienmedikation oder innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Dosis Atezolizumab, 6 Monaten nach der letzten Dosis Bevacizumab oder 1 Monat nach der letzten Dosis Sorafenib schwanger zu werden. Gebärfähige Frauen mussten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen. • Bekanntes fibrolamelläres HCC, sarcomatoides HCC oder gemischtes Cholangiokarzinom und HCC • Patient:innen mit unbehandelten oder unvollständig behandelten ösophagealen und/oder gastrischen Varizen mit Blutung oder hohem Risiko zu bluten. Patient:innen müssen sich einer Ösophagogastroduodenoskopie unterziehen und Varizen aller Größen (klein bis groß) müssen bewertet und vor der Studienaufnahme nach lokalem Standard behandelt werden. Patient:innen, die innerhalb von 6 Monaten vor dem Beginn der Studienmedikation eine EGD hatten, brauchten sie nicht zu wiederholen. • Blutungsereignis aufgrund ösophagealer und/oder gastrischer Varizen innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung • Moderate oder schwere Aszites • Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie • Koinfektion mit HBV und HCV. Patient:innen mit einer HCV-Infektion in der Vorgeschichte, die jedoch mittels PCR negativ auf HCV-RNA getestet werden, sind als nicht mit HCV infiziert einzustufen. • Symptomatische, unbehandelte oder aktiv fortschreitende Metastasen des ZNS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Asymptomatische Patient:innen mit behandelten ZNS-Läsionen können eingeschlossen werden, sofern sie alle folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 muss sich außerhalb des ZNS befinden. ▪ Keine Vorgeschichte intrakranieller oder Rückenmarksblutung ▪ Nur zerebellare und supratentorielle Metastasen (d. h. keine Metastasen in Mittelhirn, Pons, Medulla oder Rückenmark) ▪ Keine Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung in der Zeit zwischen dem Abschluss der ZNS-gerichteten Therapie und dem Beginn der Studienmedikation. ▪ Keine stereotaktische Bestrahlung innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn der Studienmedikation, Bestrahlung des Gesamtgehirns innerhalb von 14 Tagen vor dem Beginn der Studienmedikation |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>oder neurochirurgische Resektion innerhalb von 28 Tagen vor dem Beginn der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein anhaltender Bedarf der Patient:innen an Kortikosteroiden als Therapie für die ZNS-Erkrankung. Eine antikonvulsive Therapie ist in stabiler Dosierung erlaubt. ○ Asymptomatische Patient:innen mit während des <i>Screenings</i> neu detektierten ZNS-Metastasen dürfen nach einer Radiotherapie oder einem chirurgischen Eingriff an der Studie teilnehmen, ohne den Hirnscan des <i>Screenings</i> wiederholen zu müssen. • Unkontrollierte tumorbezogene Schmerzen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, die eine Schmerzmedikation benötigen, müssen bei Studieneintritt auf ein stabiles Dosisregime eingestellt sein. ○ Symptomatische Läsionen, die einer palliativen Radiotherapie zugänglich sind (z. B. Knochenmetastasen oder nervenschädigende Metastasen), mussten vor dem Einschluss in die Studie behandelt werden. Die Patient:innen sollten sich von den Effekten der Bestrahlung erholt haben. Es ist keine Mindesterholungszeit vorgegeben. ○ Asymptomatische, metastatische Läsionen, deren weiteres Wachstum wahrscheinlich funktionale Defizite oder therapierefraktäre Schmerzen hervorrufen würde (z. B. eine epidurale Metastase, die bis dato nicht mit einer Rückenmarkskompression assoziiert war), mussten gegebenenfalls vor der Aufnahme in die Studie für eine lokoregionäre Therapie in Betracht gezogen werden. • Unkontrollierte Pleuraergüsse, Perikardergüsse oder Aszites, welche sich wiederholende Drainagevorgänge erfordern (einmal im Monat oder häufiger). Patient:innen mit Verweilkathetern (z. B. PleurX[®]) waren zugelassen. • Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalziämie (>1,5 mmol/l Calciumion, >12 mg/dl Calcium oder korrigiertes Serumcalcium >ULN) • Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen vor dem Beginn der Studienmedikation • Behandlung mit stark Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-induzierenden Substanzen innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation, einschließlich Rifampicin (und seiner Analoga) oder Johanniskraut • Vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immuncheckpoint-Blockadetherapien, einschließlich therapeutischen Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörpern • Behandlung mit systemischen Immunstimulantien (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Interferone oder Interleukin-2) innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Arzneimittelwirkstoffe vor dem Beginn der Studienmedikation, je nachdem, was länger war. • Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva (inklusive, aber nicht beschränkt auf, Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-Tumornekrosefaktor-Therapien) innerhalb von 2 Wochen vor dem Beginn der Studienmedikation oder Erwartung des Erfordernisses einer systemischen immunsuppressiven Therapie während der Studienmedikation, mit folgenden Ausnahmen: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, die akut niedrigdosierte systemische Immunosuppressiva oder eine einmalige Hochdosis-Therapie eines systemischen Immunosuppressivums (z. B. 48 Stunden lang Kortikosteroide gegen eine Kontrastmittelallergie) erhielten, konnten nach Zustimmung des <i>Medical Monitor</i> in die Studie aufgenommen werden. ○ Patient:innen, die Mineralokortikoide (z. B. Fludrocortison), Kortikosteroide bei COPD oder Asthma sowie niedrigdosierte Kortikosteroide wegen orthostatischer Hypotension oder Nebennierenrindeninsuffizienz erhielten, waren für die Studie geeignet. ● Inadäquat kontrollierte arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck >150 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg), basierend auf dem Durchschnitt von ≥ 3 Blutdruckmessungen bei ≥ 2 Terminen. Eine antihypertensive Therapie, um diese Werte zu erzielen, ist erlaubt. ● Vorgeschichte einer hypertensiven Krise oder hypertensive Enzephalopathie ● Relevante Gefäßerkrankung (z. B. Aortenaneurysma, das eine chirurgische Versorgung erfordert, oder vor kurzem aufgetretene periphere arterielle Thrombose) innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation. ● Bluthusten in der Vorgeschichte ($\geq 2,5$ ml hellrotes Blut pro Episode) innerhalb von 1 Monat vor Beginn der Studienmedikation ● Hinweis auf eine Blutungsneigung oder signifikante Koagulopathie (ohne therapeutische Antikoagulation) ● Laufender oder kürzlicher Gebrauch (innerhalb von 10 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation) von Aspirin (>325 mg/Tag) oder Behandlung mit Dipyridol, Ticlopidin, Clopidogrel und Cilostazol ● Laufender oder kürzlicher Einsatz (innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Studienmedikation) voll dosierter oraler oder parenteraler Antikoagulantien oder thrombolytischer Wirkstoffe in therapeutischer Absicht (im Gegensatz zur Prophylaxe) <ul style="list-style-type: none"> ○ Prophylaktische Antikoagulation zum Erhalt der Durchgängigkeit von venösen Zugängen ist erlaubt, vorausgesetzt, die Arzneimittelwirkung führt zu einer INR <1,5-fachen ULN und aPTT im Normalbereich innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation. ○ Prophylaktischer Einsatz von niedrigmolekularem Heparin (d. h. Enoxaparin 40 mg/Tag) ist gestattet. ● Biopsie oder anderer kleiner chirurgischer Eingriff, außer dem Legen eines Gefäßzuganges, innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis Bevacizumab ● Vorgeschichte einer Abdominal- oder Tracheoösophageal-Fistel, gastrointestinalen Perforation oder einem intra-abdominalen Abszess innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation ● Vorgeschichte intestinaler Obstruktion und/oder klinischer Zeichen oder Symptome gastrointestinaler Obstruktion einschließlich sub-okklusiver Erkrankung bedingt durch die Grunderkrankung oder Notwendigkeit routinemäßiger parenteraler Hydrierung, parenteraler Ernährung oder |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Sondenernährung innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation. Patient:innen mit Zeichen/Symptomen sub-/okklusiver Syndrome/Intestinalobstruktion zum Zeitpunkt der Initialdiagnose dürfen eingeschlossen werden, wenn sie eine definitive (chirurgische) Behandlung zur Behebung der Symptome erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen freier Luft im Bauchraum, die nicht durch eine Punktion oder einen kürzlich erfolgten chirurgischen Eingriff erklärt werden können. • Ernsthafte, nicht heilende oder klaffende Wunden, aktive Ulzera oder unbehandelte Knochenbrüche • Metastasierende Erkrankung mit Beteiligung der großen Atemwege oder Blutgefäße oder zentral lokalisierte, großvolumige Mediastinaltumoren (<30 mm von der Carina). Patient:innen mit vaskulärer Invasion der Pfortader oder Lebervenen dürfen eingeschlossen werden. • Vorgeschichte intra-abdominaler Entzündungsprozesse innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Magengeschwüre, Divertikulitis oder Kolitis • Radiotherapie innerhalb von 28 Tagen und Radiotherapie im Bereich des Abdomens/Beckens innerhalb von 60 Tagen vor Beginn der Studienmedikation, ausgenommen palliative Radiotherapie von Knochenläsionen innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienmedikation • Große chirurgische Eingriffe, offene Biopsien oder ernsthafte traumatische Verletzungen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation oder Abdominalchirurgie, Abdominalinterventionen sowie ernsthafte traumatische Verletzungen des Bauchraumes innerhalb von 60 Tagen vor Beginn der Studienmedikation oder Erwartung, dass ein großer chirurgischer Eingriff im Verlauf der Studie erforderlich würde oder fehlende Erholung von Nebenwirkungen dieser Eingriffe • Dauerhafte tägliche Einnahme nicht steroidaler Antiphlogistika. Gelegentliche Einnahme eines nicht steroidalen Antiphlogistika zur symptomatischen Behandlung von Krankheiten wie Kopfschmerz oder Fieber war erlaubt. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Die Studie wurde von F. Hoffmann-La Roche Ltd. gesponsort. Der Sponsor war für das Monitoring, die Studienmedikation, das Datenmanagement, die statistischen Analysen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen, MRT-Analysen, Arzneimittelsicherheit und das <i>Medical Writing</i> des CSR verantwortlich.</p> <p>Globale Studienpopulation</p> <p>Patient:innen wurden an 111 Studienzentren in 17 Ländern/Regionen eingeschlossen. Anzahl der pro Land/Region rekrutierten und randomisierten Patient:innen mit der Anzahl der Zentren in Klammern: Festland-China 78 (15), Vereinigte Staaten von Amerika 74 (19), Japan 61 (13), Südkorea 47 (6), Frankreich 42 (10), Taiwan 41 (5), Hongkong 18 (2), Russische Föderation 24 (2), Polen 23 (5), Italien 17 (6), Singapur 17 (2), Deutschland 16 (7), Großbritannien 13 (4), Spanien 11 (5), Australien 9 (4), Kanada 5 (4) und Tschechien 5 (2).</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|-------------|---|--------------------------|--|---------|--|--|--|--|---|---|
| | | <p>China-Erweiterungskohorte</p> <p>Die China-Erweiterungskohorte umfasste alle auf dem chinesischen Festland (sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch in der erweiterten chinesischen Einschlussphase) eingeschlossenen Patient:innen sowie die in Taiwan und Hongkong (während der globalen Rekrutierungsphase) eingeschlossenen Patient:innen.</p> <p>Geplant war die Studienteilnahme von etwa 135 Patient:innen aus Festland-China. 284 Patient:innen wurden hinsichtlich des Einschlusses in die chinesische Subgruppe gescreent. Final nahmen 194 Patient:innen aus dem chinesischen Festland, Taiwan und Hongkong an der Studie teil, randomisiert im Verhältnis 2:1 auf die folgenden Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab): 133 Patient:innen • Arm B (Sorafenib): 61 Patient:innen | | | | | | | | | | | | |
| 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>Die Patient:innen erhielten die in nachfolgender Tabelle beschriebene Therapie bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis sie nach Auffassung der Prüfärzt:innen auf Basis einer umfassenden Bewertung der radiologischen und biochemischen Daten sowie dem klinischen Status davon klinisch nicht mehr profitierten (z. B. symptomatische Verschlechterung wie krankheitsbedingte Schmerzen). Die Behandlung musste innerhalb von 3 Werktagen nach der Randomisierung begonnen werden, mit der Ausnahme des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses, aufgrund dessen die Studienmedikation verschoben werden konnte.</p> <p>Details zu Änderungen geplanter Dosierungen und Bewertungen aufgrund von Wochenenden, Urlaub oder anderen Ereignissen sind im Protokoll beschrieben.</p> <table border="1" data-bbox="544 1285 1388 1975"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 1285 663 1496">Arm</th> <th data-bbox="663 1285 794 1496">Zykluslänge</th> <th data-bbox="794 1285 1102 1496">Dosierung, Art der Anwendung und Regime (Wirkstoffe aufgelistet in der Reihenfolge der Anwendung)</th> <th data-bbox="1102 1285 1388 1496">Infusionsgeschwindigkeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 1496 663 1776">Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab^a</td> <td data-bbox="663 1496 794 1776">21 Tage</td> <td data-bbox="794 1496 1102 1776">Atezolizumab 1.200 mg i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen</td> <td data-bbox="1102 1496 1388 1776">Über 60 (±15) Minuten (bei der ersten Infusion); 30 (±10) Minuten bei den Nachfolgenden Infusionen, sofern toleriert</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1776 663 1975"></td> <td data-bbox="663 1776 794 1975"></td> <td data-bbox="794 1776 1102 1975">Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen</td> <td data-bbox="1102 1776 1388 1975">Über 90 (±15) Minuten (bei der ersten Infusion); verkürzt auf 60 (±10), dann 30 (±10) Minuten bei den nachfolgenden</td> </tr> </tbody> </table> | Arm | Zykluslänge | Dosierung, Art der Anwendung und Regime (Wirkstoffe aufgelistet in der Reihenfolge der Anwendung) | Infusionsgeschwindigkeit | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ^a | 21 Tage | Atezolizumab 1.200 mg i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen | Über 60 (±15) Minuten (bei der ersten Infusion); 30 (±10) Minuten bei den Nachfolgenden Infusionen, sofern toleriert | | | Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen | Über 90 (±15) Minuten (bei der ersten Infusion); verkürzt auf 60 (±10), dann 30 (±10) Minuten bei den nachfolgenden |
| Arm | Zykluslänge | Dosierung, Art der Anwendung und Regime (Wirkstoffe aufgelistet in der Reihenfolge der Anwendung) | Infusionsgeschwindigkeit | | | | | | | | | | | |
| Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ^a | 21 Tage | Atezolizumab 1.200 mg i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen | Über 60 (±15) Minuten (bei der ersten Infusion); 30 (±10) Minuten bei den Nachfolgenden Infusionen, sofern toleriert | | | | | | | | | | | |
| | | Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht i.v. an Tag 1 in 21-tägigen Zyklen | Über 90 (±15) Minuten (bei der ersten Infusion); verkürzt auf 60 (±10), dann 30 (±10) Minuten bei den nachfolgenden | | | | | | | | | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | |
|-------------------|--|--|---------|---|--|
| | | | 21 Tage | Sorafenib 400 mg oral, kontinuierlich zweimal täglich | Infusionen, sofern toleriert Nicht zutreffend |
| | | <p>^a Patient:innen im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm wurde an Tag 1 von jedem Zyklus zuerst Atezolizumab verabreicht, gefolgt von Bevacizumab mit einem Abstand von mindestens 5 Minuten</p> <p><u>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</u></p> <p>Die Patient:innen erhielten in einem 21-Tage-Zyklus am Tag 1 jeweils 1.200 mg Atezolizumab und 15 mg/kg Bevacizumab in Form einer 30-minütigen Infusion (Initialdosierungen siehe obige Tabelle). Die Verabreichung von Atezolizumab und Bevacizumab erfolgte von geschultem Personal in einem Umfeld mit sofortigem Zugang zu entsprechender Ausrüstung um auf potenziell schwerwiegende Reaktionen entsprechend reagieren zu können.</p> <p>Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens (Prüfärzt:innen-bewertet gemäß RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität. Bei bestehendem klinischem Nutzen und dem Auftreten von Toxizität konnte die Gabe von Atezolizumab bzw. Bevacizumab unabhängig voneinander unterbrochen oder dauerhaft beendet werden.</p> <p><u>Sorafenib</u></p> <p>Sorafenib wurde kontinuierlich zweimal täglich mit einem Abstand von 12 Stunden mit einer Dosierung von 400 mg oral auf nüchternen Magen (mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit) eingenommen. Zwischen beiden täglichen Dosen sollten 12 Stunden liegen. Dosismodifikationen entsprechend der Fachinformation von Sorafenib waren zulässig.</p> | | | |
| 6 | Zielkriterien | | | | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primäres Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich mit der Sorafenib anhand der ko-primären Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, und • progressionsfreies Überleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression gemäß Beurteilung einer IRF gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat. <p>Zur Zensierung siehe Punkt 12a.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate, definiert als komplettes oder partielles Ansprechen, beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß RECIST v1.1 ○ durch eine IRF gemäß HCC mRECIST ○ durch Prüfärzt:innen gemäß RECIST v1.1 | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens, definiert als Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß RECIST v1.1 ○ durch eine IRF gemäß HCC mRECIST ○ durch Prüfärzt:innen gemäß RECIST v1.1 • Progressionsfreies Überleben beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß HCC mRECIST ○ durch Prüfärzt:innen gemäß RECIST v1.1 • Zeit bis zur Progression, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, beurteilt <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine IRF gemäß RECIST v1.1 ○ durch eine IRF gemäß HCC mRECIST ○ durch Prüfärzt:innen gemäß RECIST v1.1 • Zusammenhang zwischen präspezifizierten Biomarkern und der Wirksamkeit: Progressionsfreies Überleben beurteilt durch die Prüfärzt:innen und eine IRF gemäß RECIST v1.1 und Gesamtüberleben nach dem Serumspiegel von AFP zu <i>Screening</i> (<400 ng/ml vs. >400 ng/ml) • Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu <i>Baseline</i>, in den folgenden Subskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliche Funktion ○ Rollenfunktion ○ Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität <p>Zur Zensierung der sekundären Endpunkte siehe Punkt 12a.</p> <p><u>Kriterien zur Beurteilung der Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen mit Klassifizierung der Schwere nach NCI CTCAE v4.0 • Vitalzeichen • Klinische Laborergebnisse <p><u>Immunogenitätsbezogene Zielkriterien</u></p> <p>Immunantwort gegenüber Atezolizumab gemessen am Auftreten von ADA während der Studie in Relation zur Anwesenheit von ADA zu <i>Baseline</i></p> <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte Symptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQHCC18 Fragebogens. • Potenzielle Effekte von ADA gegenüber Atezolizumab auf Wirksamkeit, Sicherheit sowie Pharmakokinetik von Atezolizumab • Gesundheitszustand mittels des Fragebogens EQ-5D-5L. Erhoben als Nutzwerte zur Verwendung in gesundheitsökonomischen Evaluationen. <p>Zur Zensierung der explorativen Wirksamkeitsendpunkte siehe Punkt 12a.</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte</p> <p>Die von Patient:innen berichteten, (Leberzellkarzinom) bedingten Symptome, Funktionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels QLQ-C30 und des QLQ-HCC18 der EORTC) wurden als sekundäre</p> |

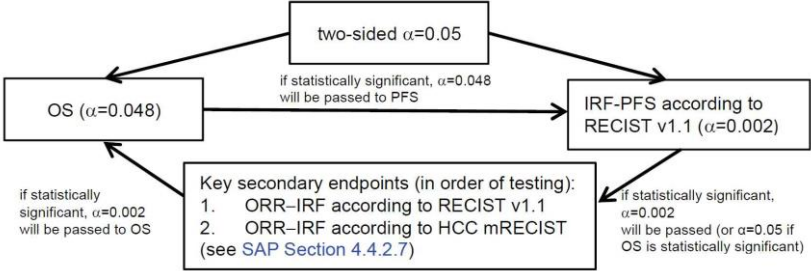
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Wirksamkeitsendpunkte und explorative Endpunkte beurteilt. Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EQ-5D waren explorative Endpunkte in der Studie. Alle beschreibenden Analysen zu Patientenberichteten Ergebnissen sowie die Berechnung der Rücklaufquoten erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die Rücklaufquoten wurden nach Anzahl und Anteil der Prüffärzt:innen, welche die Fragebögen QLQ-C30 oder QLQ-HCC18 bzw. EQ-5D VAS Erwartungen zufolge zum jeweiligen Zeitpunkt vervollständigt haben würden, zusammengefasst. Eine Imputation fehlender Punktwerte erfolgte nicht.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Die Sicherheitsbewertungen umfassten Zusammenfassungen der Exposition gegenüber der Studienbehandlung, unerwünschten Ereignisse, Änderungen in den Standardlaborwerten sowie Veränderungen in den Vitalzeichen.</p> <p><u>Exposition gegenüber der Studienmedikation</u></p> <p>Der Expositionsstatus gegenüber der Studienmedikation wurde einschließlich Behandlungsdauer, Zyklenanzahl und Dosisintensität für jeden Behandlungsarm mit deskriptiv ausgewertet.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden ungeachtet ihrer Verbindung zum Studienmedikament bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Todesfälle wurden über diesen Zeitraum hinaus gemeldet. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden, ungeachtet ihrer Verbindung zum Studienmedikament, bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p>Zu Klassifizierungszwecken wurden die ursprünglich im CRF einzugebenden Begriffe seitens des Sponsors durch Begriffe für niedrigere Level an unerwünschten Ereignissen ergänzt. Die diesbezügliche, unerwünschte Ereignisse und Erkrankungen betreffende Terminologie wurde der MedDRA (Version 22.0) entnommen.</p> <p>Die wortgetreue Beschreibung der unerwünschten Ereignisse wurde den Begriffen im MedDRA-Thesaurus zugeordnet. Die unerwünschten Ereignisse bewerteten die Prüffärzt:innen in Übereinstimmung mit den NCI-CTCAE v4.0. Die unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden nach zugeordnetem Begriff, angemessenem Thesauruslevel, CTCAE-Grad und Behandlungsarm zusammengefasst. Mehrere Vorfälle desselben Ereignisses bei einer Patientin oder einem Patienten wurden einmalig mit dem höchsten Schweregrad gewertet und in Übersichtstabellen dargestellt. Darüber hinaus wurden unerwünschten Ereignisse, unerwünschten Ereignisse bei $\geq 20\%$ der Patient:innen, schwerwiegende unerwünschten Ereignisse, unerwünschten Ereignisse des Grades ≥ 3, unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse und immunvermittelte unerwünschten Ereignisse (welche eine Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern), die zum Absetzen der Studienmedikation oder deren Unterbrechung/Anpassung führten, zusammengefasst.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Die unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden als unerwünschte Ereignisse definiert, die mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse auftraten oder als bereits bestehende Erkrankungen, deren Schwere sich mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse verschlechterten.</p> <p>Die im Behandlungszeitraum und im Verlauf der Nachsorge nach Absetzen der Behandlung gemeldeten Todesfälle wurden nach Behandlungsarmen zusammengefasst.</p> <p>Individuelle Patientenberichte von Patient:innen im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm der SAS-Population wurden für folgende Kategorien bereitgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten • unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Grad ≤ 2 für Atezolizumab • unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse für Bevacizumab • unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, welche eine Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern • unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, welche die Anwendung eines anderen Immunsuppressivums als eines Kortikosteroids erfordern • Schwangerschaft • Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienbehandlung <p><u>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zu Atezolizumab</u></p> <p>Zu Zwecken der zügigeren Berichterstattung wurden unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse auf Grundlage der bekannten Wirkmechanismen von Atezolizumab und gemeldeter Bedenken bezüglich anderer Immunmodulatoren im Protokoll vordefiniert.</p> <p>Zu Analysezwecken wurde eine Reihe umfassender Definitionen genutzt, die durch den Sponsor definierte Begriffe, SMQ, HLT und durch den Sponsor definierte AEGT einbeziehen, um unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus der klinischen Datenbank unerwünschter Ereignisse in Form medizinischer Konzepte zu identifizieren und zusammenzufassen.</p> <p>Diese medizinischen Konzepte umfassen mit Atezolizumab assoziierte, wichtige und identifizierte Risiken sowie potenzielle Risiken dieser Art und gemeldete Klasseneffekte mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie identifizierte Risiken beim Gebrauch von Bevacizumab.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zu Bevacizumab</u></p> <p>Um den Einfluss der Kombination aus Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab auf die Toxizität von Bevacizumab zu untersuchen, wurden für die zuvor für Bevacizumab beschriebenen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse eine Reihe umfassender Definitionen genutzt, die durch den Sponsor definierte Begriffe, SMQ, HLT und durch den Sponsor definierte AEGT einbeziehen, um unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>der klinischen Datenbank unerwünschter Ereignisse in Form medizinischer Konzepte zu identifizieren und zusammenzufassen.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, welche eine Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern</u></p> <p>Zur Identifizierung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse kam in der Studie IMbrave150 eine umfassende programmatische Methodologie zur Anwendung. Solche Ereignisse wurden weiterführend nach ihrer zeitlichen Beziehung zur Anwendung systemischer Kortikosteroide analysiert, um eine mögliche Verbindung zwischen diesen Ereignissen und der humoralen und zellvermittelten Immunität des Körpers zu ermitteln (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse).</p> <p>Die im Rahmen der IMbrave150 gemeldeten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wurden als Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse gehandhabt und als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse definiert, die die Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern. Für die programmatische Identifizierung solcher immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wurde auf die Daten zurückgegriffen, die durch die eCRF zu Begleitmedikationen beziehungsweise unerwünschten Ereignissen erfasst worden waren. Die auf dem Datensatz zu systemischen Kortikosteroiden basierenden unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse umfassen alle unerwünschten Ereignisse, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Datum der Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide stimmt mit dem Tag des Auftretens des unerwünschten Ereignisses überein oder fällt in einen Zeitraum von 30 Tagen nach dessen Auftreten. • Das Datum der Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide fällt in eine Zeit vor dem Abklingen des unerwünschten Ereignisses. <p>Hinweis: Unerwünschte Ereignisse, die nicht abgeklungen sind, wurden im Datensatz berücksichtigt. Unerwünschte Ereignisse, deren Abklingen auf denselben Tag fiel wie die Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide hingegen nicht. Kortikosteroide wurden mittels der Kortikosteroid-Maske (V.6) von Roche identifiziert, in der das Thesaurus-Managementssystem eine Arzneimittelklasse namens „Steroide“ vorgibt.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse, welche die Anwendung eines anderen Immunsuppressivums als eines Kortikosteroids erfordern</u></p> <p>Andere Immunsuppressiva als Kortikosteroide wurden mithilfe der WHO Arzneimittelklassen „Tumornekrosefaktor-Antagonisten“, „Immunmodulatoren“ und „Immunstimulantien“ identifiziert. Eine Liste der Patient:innen, die eines dieser Arzneimittel mit oder nach der ersten Dosis Atezolizumab erhalten haben, wurde manuell überprüft, um alle unerwünschten Ereignisse zu ermitteln, die mit einem dieser systemischen Immunsuppressiva behandelt wurden.</p> <p><u>Labordaten</u></p> <p>Ausgewählte Labordaten wurden gemäß CTCAE v4.0 klassifiziert und nach Behandlungsarm beschreibend zusammengefasst. Es werden Shift-Tabellen vom Ausgangswert bis zum schlechtesten Wert nach Studienbeginn vorgelegt. Eine <i>Hy's Law</i>-Analyse wurde durchgeführt. Der potenzielle <i>Hy's Law</i>-Quadrant wurde definiert als ein ALT- oder AST-Anstieg über das Dreifache</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>gegenüber <i>Baseline</i>, wobei gleichzeitig das Gesamtbilirubin innerhalb von 7 Tagen über das Zweifache des ULN ansteigt. Details finden sich im SAP.</p> <p><u>Vitalzeichen und Elektrokardiogramm (EKG)</u></p> <p>Veränderungen in ausgewählten Vitalzeichen wurden über den Studienzeitraum hinweg nach Behandlungsarm zusammengefasst, einschließlich der Veränderungen ab Ausgangswert. Der Ausgangswert wurde definiert als Messergebnis von Zyklus 1 Tag 1 vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments. EKG-Aufnahmen wurden im Zuge der Voruntersuchung und wenn klinisch angezeigt erstellt.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p><u>Stichprobengröße der globalen Population</u></p> <p>Etwa 480 Patient:innen sollten während der globalen Einschlussphase der Studie IMbrave150 eingeschlossen werden. Die Fallzahl der Studie berechnet sich aus der Anzahl der Todesfälle, die in der Gruppe, der in der globalen Einschlussphase randomisierten Patient:innen erforderlich ist, um die Wirksamkeit anhand des Gesamtüberlebens zu zeigen.</p> <p>Ko-primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Um mittels <i>Log-Rank</i>-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,048 einen Vorteil im Gesamtüberleben aufzuzeigen, sind bei der finalen Analyse etwa 312 Todesfälle erforderlich, damit unter der Annahme eines zu erzielenden HR von 0,71 (mediane Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit der Kontrolle von 4,9 Monaten) eine Gesamtpower von 80% erreicht wird. Der minimal feststellbare Unterschied im Gesamtüberleben ist ein HR von 0,783 (mediane Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit der Kontrolle von 3,3 Monaten). Es wird angenommen, dass diese Analyse etwa 33 Monate nach der Aufnahme der ersten Patientin oder des ersten Patienten in die Studie durchgeführt werden wird.</p> <p>Die Schätzung der Anzahl der Ereignisse, die erforderlich sind, um eine Wirkung hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der ITT-Population zu zeigen, basiert auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patient:innen werden im Verhältnis 2:1 zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Sorafenib randomisiert. • Gesamtüberleben folgt einer einteiligen Exponentialverteilung. • Das mediane Gesamtüberleben im Kontrollarm beträgt 12 Monate. • Die Grenzen beider Interimanalysen und der finalen Analyse des Gesamtüberlebens werden mittels Lan-DeMets-Ansatz der O'Brien-Fleming-Funktion bestimmt. • Die Ausfallrate bezüglich Gesamtüberleben sollte im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm bei 5% und im Sorafenib-Arm bei 10% über 12 Monate liegen. • Die Rekrutierung von etwa 480 Patient:innen sollte über etwa 10 Monate erfolgen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Ko-primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben IRF-basiert gemäß RECIST v1.1</p> <p>Um eine Verlängerung des IRF-basierten progressionsfreien Überlebens gemäß RECIST v1.1 mittels <i>Log-Rank</i>-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,002 nachzuweisen, sind für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens etwa 308 Ereignisse erforderlich, damit etwa 97% <i>Power</i> bei einem erzielten HR von 0,55 (mediane Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich mit der Kontrolle von 3,3 Monaten) erreicht werden. Der minimale feststellbare Unterschied war beim progressionsfreien Überleben ein HR von 0,688 (mediane Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich mit der Kontrolle von 1,8 Monaten). Der klinische Datenschnitt für diese primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens wird für etwa 16 Monate nach der Aufnahme der ersten Patientin oder des ersten Patienten in die Studie erwartet.</p> <p>Die Schätzung der Anzahl der Ereignisse, die erforderlich sind, um eine Wirkung hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens in der ITT-Population zu zeigen, basiert auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patient:innen werden im Verhältnis 2:1 zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Sorafenib randomisiert. • Progressionsfreies Überleben folgt einer einteiligen Exponentialverteilung. • Das mediane progressionsfreie Überleben im Kontrollarm beträgt 4 Monate. • Die Ausfallrate bezüglich progressionsfreien Überlebens sollte im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm 5% und im Sorafenib-Arm 10% über 12 Monate betragen. • Die Rekrutierung von etwa 480 Patient:innen sollte über etwa 10 Monate erfolgen. <p>Kontrolle des Typ-I-Fehlers</p> <p>Die Typ-I-Gesamtfehlerrate war für die Studie auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 streng kontrolliert durch eine grafische Näherung, in der Regel <i>Alpha-Splitting</i> und <i>Recycling</i>. Das insgesamt zweiseitige Signifikanzniveau von 0,05 wurde in ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,048 für die Testung vom Gesamtüberleben und ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,002 für die initiale Testung des progressionsfreien Überlebens geteilt. Wenn das Gesamtüberleben statistisch signifikant war, durfte das zweiseitige Signifikanzniveau von 0,048 für das progressionsfreie Überleben wiederverwendet werden, sodass das progressionsfreie Überleben auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 statt 0,002 getestet werden konnte. Fiel die Analyse des progressionsfreien Überlebens statistisch signifikant aus, war das zweiseitige Signifikanzniveau von 0,002 (oder 0,05 bei statistisch signifikantem Gesamtüberleben) in einem formalen hierarchischen Testen für die wesentlichen sekundären Endpunkte wiederzuverwenden (IRF-basierte objektive Ansprechrates gemäß RECIST v1.1 und HCC mRECIST). Waren progressionsfreies Überleben und die beiden wesentlichen sekundären Endpunkte auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,002 statistisch signifikant, konnte das Gesamtüberleben auf dem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 anstelle von 0,048 getestet werden; die detaillierten Testgrenzen sind im SAP</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>aufgeführt. Einen Überblick über die Kontrollstrategie der Typ-I-Fehlerrate für die ko-primären und wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte gibt die nachfolgende Abbildung.</p> <p>Figure 2 Overview of the Type I Error Control for Co-Primary and Key Secondary Endpoints</p>  <pre> graph TD A["two-sided α=0.05"] --> B["OS (α=0.048)"] A --> C["IRF-PFS according to RECIST v1.1 (α=0.002)"] B -- "if statistically significant, α=0.048 will be passed to PFS" --> C C -- "if statistically significant, α=0.002 will be passed (or α=0.05 if OS is statistically significant)" --> B D["Key secondary endpoints (in order of testing): 1. ORR-IRF according to RECIST v1.1 2. ORR-IRF according to HCC mRECIST (see SAP Section 4.4.2.7)"] </pre> <p>China-Erweiterungskohorte</p> <p>Stichprobengröße</p> <p>Die Bestimmung der Stichprobengröße während der globalen Aufnahmephase wurde bereits beschrieben.</p> <p>Geplant war die Studienteilnahme von etwa 135 Patient:innen aus Festland-China. Dies wurde als ausreichend für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab in der chinesischen Subpopulation betrachtet.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Globale Studienpopulation</p> <p>Interimanalyse</p> <p>Für den ko-primären Endpunkt IRF-basiertes progressionsfreies Überleben der Studie war keine Interimanalyse geplant. Die primäre Analyse des IRF-basierten progressionsfreien Überlebens gemäß RECIST v1.1 war durchzuführen, sobald etwa 308 Ereignisse des progressionsfreien Überlebens in der ITT-Population aufgetreten waren. Der klinische Datenschnitt für diese primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde für etwa 16 Monate nach Einschluss der ersten Patientin oder des ersten Patienten in die Studie erwartet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben waren ursprünglich zwei Interimanalysen geplant: Die erste war gleichzeitig mit der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens durchzuführen. Hier wurde angenommen, dass zu diesem Zeitpunkt etwa 172 Todesfälle aufgetreten wären. Der entsprechende minimale feststellbare Unterschied im HR des Gesamtüberlebens war 0,633 (mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit der Kontrolle von 6,9 Monaten). Zum 1. Datenschnitt vom 29. August 2019 waren 161 Ereignisse aufgetreten. Die 2. Interimanalyse des Gesamtüberlebens war nach Auftreten von etwa 243 Todesfällen (geschätzt 24 Monate nach der Aufnahme der ersten Patientin oder des ersten Patienten in die Studie) vorgesehen. Der entsprechende minimale feststellbare Unterschied im HR des Gesamtüberlebens betrug 0,728 (mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit der Kontrolle von 4,6 Monaten).</p> <p>Die Durchführung der finalen Analyse des Gesamtüberlebens war nach Beobachtung von etwa 312 Todesfällen in der ITT-Population geplant. Dies war etwa 33 Monate nach Aufnahme der ersten Patientin oder des ersten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Patienten erwartet. Der entsprechende minimale feststellbare Unterschied im HR des Gesamtüberlebens war 0,783 (mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit der Kontrolle von 3,3 Monaten).</p> <p>Für die globale Studienpopulation der IMbrave150 fand die präspezifizierte konfirmatorische Datenanalyse für den ko-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben zum 1. Datenschnitt am 29. August 2019 nach dem Auftreten von 306 Ereignissen statt.</p> <p>Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des Gesamtüberlebens ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt die präspezifizierte statistische Stoppregel erreicht hatte. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimanalyse geplante Auswertung der konfirmatorischen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Am 31. August 2020 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA eine zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben durchgeführt. Dies stellt eine exploratorische Analyse des Gesamtüberlebens dar. Auf die Durchführung der ursprünglich im SAP geplanten 2. Interimanalyse des Gesamtüberlebens und der finalen Analyse des Gesamtüberlebens wurde aufgrund des Erreichens der präspezifizierten statistischen Stoppregel zum Gesamtüberleben bereits zur 1. Interimanalyse verzichtet.</p> <p>China-Erweiterungskohorte</p> <p>Die Analyse des progressionsfreien Überlebens der China-Erweiterungskohorte war zu dem Zeitpunkt geplant, als die Analyse des progressionsfreien Überlebens in der globalen Studienpopulation durchgeführt wird. Dies sollte eine ausreichende Zahl an Ereignissen des progressionsfreien Überlebens ausmachen, um mit einer 80% Wahrscheinlichkeit auch eine 50% Risikoreduktion zu erwirken im Vergleich zu der erreichten Risikoreduktion in der globalen Studienpopulation. Die Analyse des Gesamtüberlebens sollte zum gleichen Zeitpunkt wie die Analyse des progressionsfreien Überlebens durchgeführt werden. Weitere Analysen des Gesamtüberlebens in der China-Erweiterungskohorte konnten noch geplant werden, parallel zu zukünftigen Analysen des Gesamtüberlebens in der globalen Studienpopulation.</p> <p>Beendigung der Studie</p> <p>Der Sponsor hatte zu jeder Zeit das Recht, diese Studie zu beenden. Gründe für die Beendigung der Studie schließen die folgenden ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit oder Schwere von unerwünschten Ereignissen in dieser oder anderen Studien weist auf potenzielle Gefährdungen der Patientengesundheit hin. • Die Patientenregistrierung erweist sich als unzureichend. <p>Der Sponsor wird die zuständigen Prüfärzt:innen darüber informieren, falls er sich dafür entscheidet, die Studie zu beenden.</p> <p>Der Sponsor hat zu jeder Zeit das Recht, einen Standort zu schließen. Gründe für die Schließung eines Standorts schließen die folgenden ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unverhältnismäßig langsame Registrierung von Patient:innen • Mangelhafte Einhaltung des Protokolls • Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde <i>Compliance</i> mit der ICH-Richtlinie für eine gute klinische Praxis • Keine Studienaktivität (d. h. alle Patient:innen haben die Studie abgeschlossen und alle Verpflichtungen wurden erfüllt) |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Methodik der Behandlungszuweisung Nach Erhalt der Einwilligungserklärung, dem Abschluss aller <i>Screening</i> -Prozesse und Bewertungen sowie der Feststellung der Eignung der Patient:innen erhielt das Studienzentrum die Identifikationsnummer und die Zuweisung zur Behandlung durch das IxRS. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Randomisierung mit permutierten Blöcken Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm (336 Patient:innen) bzw. den Sorafenib-Arm (165 Patient:innen) der Studie mittels permutierender Blockrandomisierung und stratifiziert nach folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Asien [außer Japan] vs. Rest der Welt) • Extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion (vorhanden vs. nicht vorhanden) • <i>Baseline</i> AFP (<400 ng/ml vs. ≥400 ng/ml) • ECOG-PS (0 vs. 1) |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war. | Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Nach Erhalt der Einwilligungserklärung, dem Abschluss aller <i>Screening</i> -Prozesse und Bewertungen sowie der Feststellung der Eignung der Patient:innen erhielt das Studienzentrum die Identifikationsnummer und die Zuweisung zur Behandlung durch das IxRS. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ | Die Erstellung der individuellen Identifikationsnummern für geeignete Patient:innen und die Zuweisung zu Behandlungsarmem wurde mithilfe eines IxRS durchgeführt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | IMbrave150 wird als offene Studie durchgeführt. Prüffärzt:innen und Patient:innen sind bezüglich der Behandlungszuweisung unverblindet. Das IRF war bzgl. der randomisiert vorgenommenen Behandlungszuweisung während des gesamten Verlaufes der Bewertungen von Tumorscans verblindet. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Kontrolle des Typ-I-Fehlers</p> <p>Die Typ-I-Gesamtfehlerrate war für die Studie auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 streng kontrolliert durch eine grafische Näherung, d. h. <i>Alpha-Splitting</i> und <i>Recycling</i> (Bretz et al. 2009). Das insgesamt zweiseitige Signifikanzniveau von 0,05 wurde in ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,048 für die Testung vom Gesamtüberleben und ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,002 für die initiale Testung des progressionsfreien Überlebens geteilt. War der Unterschied bei dem Gesamtüberleben statistisch signifikant, durfte das zweiseitige Signifikanzniveau von 0,048 für das progressionsfreie Überleben wiederverwendet werden, sodass progressionsfreies Überleben auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 statt von 0,002 getestet werden konnte. Fiel die Analyse des progressionsfreien Überlebens statistisch signifikant aus, war das zweiseitige Signifikanzniveau von 0,002 (oder 0,05 bei statistisch signifikantem Gesamtüberleben) für die wesentlichen sekundären Endpunkte in einem formalen hierarchischen Testen wieder zu verwenden (IRF-basierte objektive Ansprechrates gemäß RECIST v1.1 und HCC mRECIST). Waren progressionsfreies Überleben und die beiden wesentlichen sekundären Endpunkte auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,002 statistisch signifikant, konnte das Gesamtüberleben auf dem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 statt 0,048 getestet werden; die detaillierten Testgrenzen sind im SAP aufgeführt. Einen Überblick über die Kontrollstrategie der Typ-I-Fehlerrate für die ko-primären und wesentlichen sekundären Endpunkte gibt die nachfolgende Abbildung.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Figure 2 Overview of the Type I Error Control for Co-Primary and Key Secondary Endpoints</p> <pre> graph TD A[two-sided α=0.05] --> B[OS (α=0.048)] A --> C[IRF-PFS according to RECIST v1.1 (α=0.002)] B --> C C --> D[Key secondary endpoints (in order of testing): 1. ORR-IRF according to RECIST v1.1 2. ORR-IRF according to HCC mRECIST (see SAP Section 4.4.2.7)] C --> E[if statistically significant, α=0.002 will be passed (or α=0.05 if OS is statistically significant)] E --> B </pre> <p>Kontrolle der Multiplizität für die wesentlichen sekundären Endpunkte</p> <p>Fiel die Auswertung des ko-primären Endpunkts IRF-basierten progressionsfreien Überlebens gemäß RECIST v1.1 statistisch signifikant aus, waren IRF-basierte objektive Ansprechraten (Bestätigung erforderlich) gemäß RECIST v1.1 und IRF-basierte objektive Ansprechraten (Bestätigung erforderlich) gemäß HCC mRECIST hierarchisch zu testen. Konkret war die IRF-basierte objektive Ansprechraten gemäß RECIST v1.1 zuerst zu testen und, sofern der Unterschied statistisch signifikant ausfiel, danach die IRF-basierte objektive Ansprechraten gemäß HCC mRECIST. Zeigte die Auswertung der IRF-basierten objektiven Ansprechraten gemäß RECIST v1.1 keine statistische Signifikanz, sollte der Test der IRF-basierten objektiven Ansprechraten gemäß HCC mRECIST unterbleiben. Die Durchführung dieses geordneten statistischen Testverfahrens kontrolliert den Typ-I-Fehler stark auf 5% (zweiseitig) bei allen wichtigen Hypothesen.</p> <p>Die wesentlichen sekundären Endpunkte (IRF-basierte objektive Ansprechraten gemäß RECIST v1.1 und IRF-basierte objektive Ansprechraten gemäß HCC mRECIST) waren auf einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,002 zu testen, wenn der ko-primäre Endpunkt IRF-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß RECIST v1.1 auf einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,002 statistische Signifikanz erreicht hatte, aber sich für das Gesamtüberleben bei der ersten Interimanalyse, die gleichzeitig mit der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens durchgeführt wurde, keine statistische Signifikanz zeigte. In dem anderen Fall, wenn die beiden ko-primären Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens auf dem spezifizierten zweiseitigen Alpha-Niveau statistische Signifikanz erreichten, waren die wesentlichen sekundären Endpunkte auf dem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,05 zu testen.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Sofern nicht anders spezifiziert, werden die Wirksamkeitsanalysen für die ITT-Population durchgeführt. Falls ebenso nicht anders spezifiziert, werden in allen stratifizierten Analysen die geografische Region (Asien [außer Japan] vs. Rest der Welt), extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion (vorhanden vs. nicht vorhanden) sowie AFP zu <i>Screening</i> (<400 ng/ml vs. ≥400 ng/ml) nach IxRS zum Zeitpunkt der Randomisierung untersucht. Der ECOG-PS wurde in den stratifizierten Analysen nicht berücksichtigt, um das potenzielle Risiko einer Überstratifizierung zu vermeiden. Die genauen Details zu allen geplanten Wirksamkeitsanalysen sind im SAP zu finden. Ein Überblick über die statistischen Analysen der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | | | | |
|--|---|--|-----------------|---|--|---|--|---|
| | | <p>primären, sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt.</p> <table border="1" data-bbox="549 344 1383 421"> <tr> <td data-bbox="549 344 970 421">Analysemethoden</td> <td data-bbox="970 344 1383 421">Zensierung/Sensitivitätsanalysen/ Subgruppenanalysen/Anderes</td> </tr> </table> <p>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Gesamtüberleben</p> <table border="1" data-bbox="549 510 1383 1626"> <tr> <td data-bbox="549 510 970 1626"> <p>Kaplan-Meier-Methode, stratifizierter <i>Log-Rank</i>-Test und stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell.</p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren für Gesamtüberleben sind identisch mit den für progressionsfreies Überleben genutzten Faktoren.</p> <p>Behandlungsvergleiche sind auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,048 durchzuführen.</p> <p>Wenn die Nullhypothese zum progressionsfreien Überleben und die Tests der wesentlichen sekundären Endpunkte alle auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,002 zurückgewiesen wurden, war Gesamtüberleben auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu testen.</p> <p>Ergebnisse einer unstratifizierten Analyse sind ebenfalls dargestellt.</p> </td> <td data-bbox="970 510 1383 1626"> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind, werden zum letzten Datum zensiert, für den ihr Überleben bekannt ist.</p> <p>Daten von Patient:innen ohne Informationen <i>post-baseline</i> werden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Untersuchung der Konsistenz vom Gesamtüberleben einschließlich, aber zwingend begrenzt auf folgende Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region) • <i>Baseline</i>-Charakteristika der Erkrankung (MVI, EHS, AFP, ECOG, Ätiologie, PD-L1-Status, BCLC-Stadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts) <p>Daten zum Gesamtüberleben einschließlich des mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell geschätzten unstratifizierten HR und nach Kaplan-Meier geschätzten medianen Gesamtüberlebens werden für jede Subgruppe als <i>Forest Plot</i> dargestellt.</p> </td> </tr> </table> <p>PFS-IRF gemäß RECIST v1.1</p> <table border="1" data-bbox="549 1671 1383 1975"> <tr> <td data-bbox="549 1671 970 1975"> <p>Kaplan-Meier-Methode, stratifizierter zweiseitiger <i>Log-Rank</i>-Test und stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell</p> <p>Stratifizierungsfaktoren (wie im IxRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Asien [außer Japan] vs. Rest der Welt) </td> <td data-bbox="970 1671 1383 1975"> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Datum der letzten Tumorbewertung am oder vor dem Datum des klinischen Datenschnitts zensiert. Daten von</p> </td> </tr> </table> | Analysemethoden | Zensierung/Sensitivitätsanalysen/ Subgruppenanalysen/Anderes | <p>Kaplan-Meier-Methode, stratifizierter <i>Log-Rank</i>-Test und stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell.</p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren für Gesamtüberleben sind identisch mit den für progressionsfreies Überleben genutzten Faktoren.</p> <p>Behandlungsvergleiche sind auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,048 durchzuführen.</p> <p>Wenn die Nullhypothese zum progressionsfreien Überleben und die Tests der wesentlichen sekundären Endpunkte alle auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,002 zurückgewiesen wurden, war Gesamtüberleben auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu testen.</p> <p>Ergebnisse einer unstratifizierten Analyse sind ebenfalls dargestellt.</p> | <p><u>Zensierung</u></p> <p>Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind, werden zum letzten Datum zensiert, für den ihr Überleben bekannt ist.</p> <p>Daten von Patient:innen ohne Informationen <i>post-baseline</i> werden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Untersuchung der Konsistenz vom Gesamtüberleben einschließlich, aber zwingend begrenzt auf folgende Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region) • <i>Baseline</i>-Charakteristika der Erkrankung (MVI, EHS, AFP, ECOG, Ätiologie, PD-L1-Status, BCLC-Stadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts) <p>Daten zum Gesamtüberleben einschließlich des mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell geschätzten unstratifizierten HR und nach Kaplan-Meier geschätzten medianen Gesamtüberlebens werden für jede Subgruppe als <i>Forest Plot</i> dargestellt.</p> | <p>Kaplan-Meier-Methode, stratifizierter zweiseitiger <i>Log-Rank</i>-Test und stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell</p> <p>Stratifizierungsfaktoren (wie im IxRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Asien [außer Japan] vs. Rest der Welt) | <p><u>Zensierung</u></p> <p>Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Datum der letzten Tumorbewertung am oder vor dem Datum des klinischen Datenschnitts zensiert. Daten von</p> |
| Analysemethoden | Zensierung/Sensitivitätsanalysen/ Subgruppenanalysen/Anderes | | | | | | | |
| <p>Kaplan-Meier-Methode, stratifizierter <i>Log-Rank</i>-Test und stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell.</p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren für Gesamtüberleben sind identisch mit den für progressionsfreies Überleben genutzten Faktoren.</p> <p>Behandlungsvergleiche sind auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,048 durchzuführen.</p> <p>Wenn die Nullhypothese zum progressionsfreien Überleben und die Tests der wesentlichen sekundären Endpunkte alle auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,002 zurückgewiesen wurden, war Gesamtüberleben auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu testen.</p> <p>Ergebnisse einer unstratifizierten Analyse sind ebenfalls dargestellt.</p> | <p><u>Zensierung</u></p> <p>Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind, werden zum letzten Datum zensiert, für den ihr Überleben bekannt ist.</p> <p>Daten von Patient:innen ohne Informationen <i>post-baseline</i> werden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Untersuchung der Konsistenz vom Gesamtüberleben einschließlich, aber zwingend begrenzt auf folgende Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region) • <i>Baseline</i>-Charakteristika der Erkrankung (MVI, EHS, AFP, ECOG, Ätiologie, PD-L1-Status, BCLC-Stadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts) <p>Daten zum Gesamtüberleben einschließlich des mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell geschätzten unstratifizierten HR und nach Kaplan-Meier geschätzten medianen Gesamtüberlebens werden für jede Subgruppe als <i>Forest Plot</i> dargestellt.</p> | | | | | | | |
| <p>Kaplan-Meier-Methode, stratifizierter zweiseitiger <i>Log-Rank</i>-Test und stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell</p> <p>Stratifizierungsfaktoren (wie im IxRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Asien [außer Japan] vs. Rest der Welt) | <p><u>Zensierung</u></p> <p>Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Datum der letzten Tumorbewertung am oder vor dem Datum des klinischen Datenschnitts zensiert. Daten von</p> | | | | | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | |
|--|------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) • AFP zu <i>Screening</i> (<400 ng/ml vs. ≥400 ng/ml) <p>Behandlungsvergleiche sind auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,002 durchzuführen.</p> <p>Wurde die Nullhypothese beim Test des Gesamtüberlebens auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,048 zurückgewiesen, war das progressionsfreie Überleben auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu testen.</p> <p>Ergebnisse einer unstratifizierten Analyse sind ebenfalls dargestellt.</p> | <p>Patient:innen ohne Tumorbewertung <i>post-baseline</i> werden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Wenn >5% der Patient:innen in jedem Behandlungsarm zwei oder mehr aufeinanderfolgende Tumorbewertungen versäumten, die unmittelbar vor dem Datum der Krankheitsprogression oder des Todes geplant waren, sollte die folgende Sensitivitätsanalyse nach derselben Methodik wie bei der Primäranalyse durchgeführt werden: Patient:innen werden zur letzten Tumorbewertung vor den versäumten Visiten zensiert.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Untersuchung der Konsistenz vom IRF-basierten progressionsfreien Überleben gemäß RECIST v1.1 einschließlich, aber nicht zwingend begrenzt auf folgende Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region). • <i>Baseline</i>-Charakteristika der Erkrankung (MVI, EHS, AFP, ECOG, Ätiologie, PD-L1-Status, BCLC-Stadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts). <p>Daten zum progressionsfreien Überleben einschließlich des mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell geschätzten unstratifizierten HR und nach Kaplan-Meier geschätzten medianen Gesamtüberlebens werden für jede Subgruppe als <i>Forest Plot</i> dargestellt.</p> |
| Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte | | | |
| IRF^a-basierte objektive Ansprechrate gemäß RECIST v1.1 und IRF^a-basierte objektive Ansprechrate gemäß HCC mRECIST | | | |
| | | Der zweiseitige Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurde für den formalen Test der bestätigten | Nicht zutreffend |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | |
|-------------------|------------------|--|--|
| | | <p>objektiven Ansprechrates beider Behandlungsarme verwendet.</p> <p>IRF-basierte objektive Ansprechrates wurde für jeden Behandlungsarm berechnet und die Differenz der IRF-basierten objektiven Ansprechrates zwischen den Behandlungsarmen bestimmt.</p> <p>Das 95%-KI zur IRF-basierten objektiven Ansprechrates wurde für jeden Arm mittels Clopper-Pearson-Methode abgeleitet. Das 95%-KI zur objektiven Ansprechrates wurde anhand der Normalannäherung berechnet.</p> <p>Das objektive Ansprechen ohne geforderte Bestätigung und mit Bestätigung (komplettes oder partielles Ansprechen bei zwei aufeinanderfolgenden Tumorbewertungen im Abstand von mindestens 28 Tagen) wurde in der Analyse der objektiven Ansprechrates getrennt betrachtet.</p> <p>Patient:innen ohne Tumorbewertung <i>post-baseline</i> wurden als <i>Non-Responder</i> gewertet.</p> | |
| | | Prüfärzt:innen-basierte^a objektive Ansprechrates gemäß RECIST v1.1 | |
| | | Entsprechend den für IRF-basierte objektive Ansprechrates beschriebenen Analysemethoden. | Nicht zutreffend |
| | | IRF^a-basierte Dauer des objektiven Ansprechens gemäß RECIST v1.1 und IRF^a-basierte Dauer des objektiven Ansprechens gemäß HCC mRECIST und Prüfärzt:innen-basierte^a Dauer des objektiven Ansprechens gemäß RECIST v1.1 | |
| | | Entsprechend den für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben beschriebenen Analysemethoden. Die Analyse der Dauer des objektiven Ansprechens basiert auf einer nicht-randomisierten Subgruppe von Patient:innen (Patient:innen, die ein objektives Ansprechen erzielten); daher | <u>Zensierung</u> Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Datum der letzten Tumorbewertung zensiert. Fand nach dem ersten Auftreten eines dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechens keine |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | |
|-------------------|------------------|--|---|
| | | können Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen nur in deskriptiver Form erfolgen. | Tumorbewertung mehr statt, wurde die Dauer des objektiven Ansprechens zum Datum des ersten Auftretens eines dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechens zensiert. |
| | | IRF-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß HCC mRECIST und Prüfärzt:innen-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß RECIST v1.1 | |
| | | Entsprechend den für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben beschriebenen Analysemethoden | <u>Zensierung</u> Daten von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am Leben sind und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Datum der letzten Tumorbewertung am oder vor dem Datum des klinischen Datenschnitts zensiert. Daten von Patient:innen ohne Tumorbewertung <i>post-baseline</i> werden zum Datum der Randomisierung zensiert. |
| | | IRF-basierte Zeit bis zur Tumorprogression gemäß RECIST v1.1 und IRF-basierte Zeit bis zur Tumorprogression gemäß HCC mRECIST und Prüfärzt:innen-basierte Zeit bis zur Tumorprogression gemäß RECIST v1.1 | |
| | | Entsprechend den für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben beschriebenen Analysemethoden | <u>Zensierung</u> Daten von Patient:innen ohne Tumorprogression zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts werden zum Datum der letzten Tumorbewertung zensiert. Patient:innen ohne Tumorbewertung <i>post-baseline</i> werden zum Datum der Randomisierung zensiert. |
| | | IRF-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß RECIST v1.1 nach AFP zu Screening und Gesamtüberleben nach AFP zu Screening | |
| | | Entsprechend den für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben beschriebenen Analysemethoden. Stratifizierungsfaktoren: | <u>Zensierung</u> Wie für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben beschrieben |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | |
|-------------------|------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Asien [außer Japan] vs. Rest der Welt) • EHS und/oder MVI (vorhanden vs. nicht vorhanden) | |
| | | Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des globalen Gesundheitsstatus, der körperlichen Funktion oder Rollenfunktion gemessen anhand EORTC QLQ-C30 | |
| | | <p>Die für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung angewandten Kaplan-Meier-Methoden sind gleich den für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben beschriebenen.</p> | <p><u>Zensierung</u> Daten von Patient:innen ohne beobachtete Verschlechterung bis zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts oder bis zum Behandlungsabbruch oder bis zum Beginn einer nicht protokollgemäßen Krebstherapie werden zum Datum der letzten verfügbaren Bewertung vor oder zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs oder des Beginns einer nicht protokollgemäßen Krebstherapie oder des klinischen Datenschnitts zensiert, je nachdem, was früher eintrat. Patient:innen ohne Tumorbewertung <i>post-baseline</i> werden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> |
| | | Explorative Wirksamkeitsendpunkte | |
| | | Prüfärzt:innen-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß immunmodifizierten RECIST (imRECIST) | |
| | | Entsprechend den für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben beschriebenen Analysemethoden | <u>Zensierung</u> Wie für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben beschrieben |
| | | Prüfärzt:innen-basierte objektive Ansprechrate gemäß imRECIST | |
| | | Entsprechend den für die IRF-basierte objektive Ansprechrate beschriebenen Analysemethoden | Nicht zutreffend |
| | | Prüfärzt:innen-basierte Dauer des objektiven Ansprechens gemäß imRECIST | |
| | | Entsprechend den für das IRF-basierte progressionsfreie Überleben beschriebenen Analysemethoden | <u>Zensierung</u> Wie für IRF-basierte Dauer des objektiven Ansprechens beschrieben |
| | | Prüfärzt:innen-basierte Zeit bis zur Verschlechterung gemäß imRECIST | |
| | | Entsprechend den für das -IRF-basierte progressionsfreie | <u>Zensierung</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | |
|-------------------|------------------|--|--|
| | | Überleben beschriebenen Analysemethoden | Wie für die IRF-basierte Zeit bis zur Verschlechterung beschrieben |
| | | Exploratorische patientenberichtete Endpunkte | |
| | | Details zu den Analysemethoden für die exploratorischen patientenberichteten Endpunkte sind im SAP enthalten. | Details zu den exploratorischen patientenberichteten Endpunkten sind im SAP beschrieben. |
| | | a: Separate Analysen waren für Situationen durchzuführen, in denen eine Bestätigung des objektiven Ansprechens entweder erforderlich war oder nicht erforderlich war (gemäß SAP). | |
| | | <p>Analysepopulationen der globalen Studienpopulation</p> <p><u>ITT-Population, im Dossier als FAS-Population bezeichnet.</u></p> <p>Alle randomisierten Patient:innen unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation. Die Patient:innen wurden in den Behandlungsarm eingruppiert, dem sie bei der Randomisierung durch das IxRS zugeteilt worden waren, egal ob sie die zugeteilte Studienmedikation erhielten.</p> <p><u>Pharmakokinetik-auswertbare Population</u></p> <p>Alle Patient:innen, die jegliche Dosis der Studienmedikation erhielten und von denen mindestens eine Pharmakokinetik-Untersuchungsprobe <i>post-baseline</i> vorlag.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte-auswertbare Population</u></p> <p>Alle randomisierten Patient:innen, für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>post-baseline</i>-Bewertung vorlag. Die patientenberichtete Endpunkte-auswertbare Population wurde für deskriptive Analysen von Zusammenfassungen zu Visiten und Änderungen im Vergleich zu <i>Baseline</i> sowie anteilmäßigen Analysen herangezogen.</p> <p>Die ITT-Population wurde in Analysen zur Vollständigkeit von patientenberichteten Endpunkten und der Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. Alle Analysen der patientenberichteten Endpunkte wurden bezogen auf den bei der Randomisierung durch das IxRS zugewiesenen Behandlungsarm durchgeführt, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p><u>Safety-Population, im Dossier als SAS-Population bezeichnet</u></p> <p>Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine volle oder einen Teil einer Dosis jeglicher Studienmedikation erhalten hatte, wobei die Patient:innen gemäß der aktuell erhaltenen Behandlung eingruppiert wurden. Patient:innen, denen jegliche Menge Atezolizumab und/oder Bevacizumab verabreicht worden war, wurden für die Sicherheitsanalysen dem Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugerechnet, selbst wenn Atezolizumab/Bevacizumab irrtümlich gegeben wurde.</p> <p><u>ADA-auswertbare Population</u></p> <p>Alle Patient:innen, die jegliche Dosis Atezolizumab erhalten hatten und mindestens eine ADA-Bewertung <i>post-baseline</i> aufwiesen.</p> <p>China-Erweiterungskohorte</p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte gelten die gleichen Definitionen für alle vier Populationen. Im Dossier werden China-FAS und China-SAS dargestellt. Die FAS-Population ist die primäre Population für die Auswertung der</p> | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | Endpunkte zur Wirksamkeit in der China-Erweiterungskohorte. Die SAS-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit in der China-Erweiterungskohorte. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalyse n und adjustierte Analysen | <p>Sensitivitätsanalysen nach CSR/SAP</p> <p><u>Einfluss fehlender geplanter Tumorbewertungen auf den ko-primären Endpunkt PFS-IRF gemäß RECIST v1.1</u></p> <p>Der Einfluss fehlender geplanter Tumorbewertungen auf den ko-primären Endpunkt IRF-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß RECIST v1.1 soll in Abhängigkeit von der Anzahl der Patient:innen untersucht werden, die aufeinanderfolgende Bewertungen versäumt haben, welche unmittelbar vor dem Datum einer Krankheitsprogression oder Tod geplant waren. Wenn bei >5% Patient:innen ≥ 2 aufeinanderfolgende Tumorbewertungen fehlten, die unmittelbar vor dem Datum der Krankheitsprogression oder Tod geplant waren, sollten folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, bei denen ≥ 2 aufeinanderfolgende Tumorbewertungen fehlten, die unmittelbar vor dem Datum einer IRF-basierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod stattfinden sollten, werden zur letzten Tumorbewertung vor den versäumten Visiten zensiert. • Patient:innen, bei denen zwei oder mehr aufeinanderfolgende Tumorbewertungen fehlten, die unmittelbar vor dem Datum einer IRF-basierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod stattfinden sollten, werden gewertet, als ob sie an dem Datum der ersten dieser versäumten Bewertungen eine Progression aufgewiesen hätten. <p>Weitere Sensitivitätsanalysen können durchgeführt werden.</p> <p>Subgruppenanalysen nach CSR/SAP</p> <p>Um die Konsistenz der Behandlungseffekte in Bezug auf zum einen die ko-primären Wirksamkeitseffekte Gesamtüberleben und IRF-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß RECIST v1.1 sowie zum anderen das bestätigte Gesamtansprechen in wichtigen Subgruppen zu untersuchen, wurden <i>Forest Plots</i> (einschließlich geschätzter HR) erstellt. Dies einschließlic, aber nicht begrenzt auf die folgenden Variablen: Altersgruppe, Geschlecht, geografische Region, extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion, ECOG-PS, Ätiologie des HCC, BCLC-Stadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts und PD-L1-Expression im Tumorgewebe zu <i>Baseline</i> bei Patient:innen mit zu <i>Baseline</i> vorliegenden Tumorgewebeproben. Aufgrund der potenziell limitierten Anzahl von Patient:innen in den einzelnen Subgruppen werden für diese Auswertungen unstratifizierte Ergebnisse dargestellt.</p> <p>Zur Beurteilung, wie sich <i>Baseline</i>-Charakteristika der Patient:innen wie Invasion des Gallenganges, Invasion der Pfortader und Leberbeteiligung auf die klinische Aktivität der Kombinationstherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab auswirken, können weitere explorative Subgruppenanalysen zu den ko-primären Endpunkten IRF-basiertes progressionsfreies Überleben gemäß RECIST v1.1 und Gesamtüberleben bezogen auf ITT-Patient:innen durchgeführt werden, die keine offensichtliche Invasion des Gallenganges, Invasion der Pfortader oder <50% Leberbeteiligung aufweisen.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | | | | | | | |
|---|--|---|------------|----------------------------|-----------------------|---|-----|-----|-----------|-----|-----|
| Resultate | | | | | | | | | | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe <i>Flow-Chart</i> unterhalb der Tabelle | | | | | | | | | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>Globale Studienpopulation</p> <p>Im <i>Screening</i> wurden insgesamt 725 Patient:innen hinsichtlich einer Studienaufnahme untersucht. 224 dieser Patient:innen waren auf Basis der im IxRS erfassten Informationen nicht für eine Studienteilnahme geeignet. Die am häufigsten spezifizierten Gründe für die fehlende Eignung umfassen inadäquate hämatologische und Organfunktionen (n=49), andere als <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A (n=29), Rücknahme der Einwilligungserklärung (n=17), andere Gründe (n=13; ohne weitere Informationen), aktive HBV mit ≥ 500 IU/ml HBV-DNA und/oder keine anti-HBV-Behandlung wie gefordert (n=12), vorhandene unbehandelte oder unvollständig behandelte ösophageale Varizen und/oder Magengeschwüre mit Blutung oder hohem Blutungsrisiko (n=11) sowie ernsthafte, nicht heilende oder klaffende Wunden, aktive Ulzera oder unbehandelte Knochenbrüche (n=11).</p> <p>501 Patient:innen aus 17 Ländern und 111 Zentren wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert: 336 Patient:innen im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm und 165 Patient:innen im Sorafenib-Arm. Die erste Patientin oder der erste Patient wurde am 15. März 2018 randomisiert, die oder der letzte am 30. Januar 2019.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>a) und c) (ITT-Population)</th> <th>b) und SAS-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</td> <td>336</td> <td>329</td> </tr> <tr> <td>Sorafenib</td> <td>165</td> <td>156</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Länder/Regionen mit den höchsten Rekrutierungszahlen waren Festland-China (78 Patient:innen [15,6%]), Vereinigte Staaten (74 Patient:innen [14,8%]), Japan (61 Patient:innen [12,2%]), Korea (47 Patient:innen [9,4%]) und Frankreich (42 Patient:innen [8,4%]).</p> <p>16 Patient:innen (9 in den Sorafenib-Arm randomisierte und 7 in den Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab randomisierte) erhielten keine Studienmedikation, wofür als Hauptgründe der Widerruf der Teilnahme durch die Patient:innen (11 Patient:innen), ärztliche Entscheidung und Symptomverschlechterung (je 2 Patient:innen) und Protokollverletzung (1 Patient:in) berichtet wurden. Somit wurden 485 Patient:innen in die SAS-Population aufgenommen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am 29. August 2019, nahmen 14,5% bzw. 34,5% der Patient:innen im Sorafenib-Arm und 43,5% bzw. 24,4% der Patient:innen im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm weiterhin eine Studienmedikation ein bzw. waren weiterhin in der Nachbeobachtung.</p> | Studienarm | a) und c) (ITT-Population) | b) und SAS-Population | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | 336 | 329 | Sorafenib | 165 | 156 |
| Studienarm | a) und c) (ITT-Population) | b) und SAS-Population | | | | | | | | | |
| Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | 336 | 329 | | | | | | | | | |
| Sorafenib | 165 | 156 | | | | | | | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | | | | | | | |
|---|--|---|------------|----------------------------|-----------------------|---|-----|-----|-----------|----|----|
| | | <p>China-Erweiterungskohorte:</p> <p>Im <i>Screening</i> wurden insgesamt 284 Patient:innen hinsichtlich Einschlusses in die chinesische Kohorte untersucht, 90 Patient:innen davon zeigten sich auf Grundlage der im IxRS erfassten Informationen im <i>Screening</i> als nicht zur Teilnahme geeignet. Als häufigste Gründe hierfür wurden eine aktive HBV-Infektion mit ≥ 500 IU/ml HBV-DNA und/oder keine fortlaufende anti-HBV-Behandlung (n=17), andere als <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A (n=11), ernsthafte, nicht heilende oder klaffende Wunden, aktive Ulzera oder unbehandelte Knochenbrüche (n=10), inadäquate hämatologische und Organfunktionen (n=11) und Vorgeschichte eines intra-abdominalen Entzündungsprozesses, einschließlich, aber nicht begrenzt auf aktive peptische Ulzera, Divertikulitis oder Kolitis (n=7) genannt.</p> <p>194 Patient:innen wurden in insgesamt 28 Studienzentren randomisiert, darunter 21 Zentren in Festland-China (135 Patient:innen [69,6%]), 5 Zentren in Taiwan (41 Patient:innen [21,1%]) und 2 Zentren in Hongkong (18 Patient:innen [9,3%]). Die erste Patientin oder der erste Patient wurde am 16. April 2018 randomisiert und die oder der letzte am 8. April 2019.</p> <p>Von den im Verhältnis 2:1 randomisierten 194 Patient:innen (133 Patient:innen in den Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm und 61 Patient:innen zu Sorafenib-Arm), erhielten 132 Patient:innen eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 58 Patient:innen mit Sorafenib.</p> <p>4 Patient:innen (3 aus dem Sorafenib-Arm und 1 aus dem Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm) wurde aufgrund des Widerrufs der Teilnehmenden keine Studienmedikation verabreicht. Somit wurden 190 Patient:innen in die SAS-Population eingeschlossen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am 29. August 2019, standen 16,4% bzw. 31,1% der Patient:innen im Sorafenib-Arm und 51,9% bzw. 23,3% der Patient:innen im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm weiter unter der Studienmedikation bzw. Nachbeobachtung.</p> <table border="1" data-bbox="544 1328 1310 1559"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 1328 852 1406">Studienarm</th> <th data-bbox="852 1328 1082 1406">a) und c) (ITT-Population)</th> <th data-bbox="1082 1328 1310 1406">b) und SAS-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 1406 852 1514">Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</td> <td data-bbox="852 1406 1082 1514">133</td> <td data-bbox="1082 1406 1310 1514">132</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1514 852 1559">Sorafenib</td> <td data-bbox="852 1514 1082 1559">61</td> <td data-bbox="1082 1514 1310 1559">58</td> </tr> </tbody> </table> | Studienarm | a) und c) (ITT-Population) | b) und SAS-Population | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | 133 | 132 | Sorafenib | 61 | 58 |
| Studienarm | a) und c) (ITT-Population) | b) und SAS-Population | | | | | | | | | |
| Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | 133 | 132 | | | | | | | | | |
| Sorafenib | 61 | 58 | | | | | | | | | |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>Globale Studienpopulation</p> <p><u>Behandlungsabbruch (SAS-Population)</u></p> <p><i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</i></p> <p>Von den Patient:innen im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm hatten bis zum klinischen Datenschnitt 55,6% der Patient:innen die Behandlung mit Atezolizumab und 58,4% der Patient:innen die Behandlung mit Bevacizumab abgesetzt. Häufigster Grund war eine Krankheitsprogression (60,7% bzw. 52,1% der Patient:innen). Zweithäufigster Grund für das Absetzen von Atezolizumab oder Bevacizumab war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (15,8% bzw. 25,5%).</p> | | | | | | | | | |

| | | | | |
|--|------------------------------------|--|--------------------|------------------------|
| <i>Sorafenib</i> | | | | |
| Von den in den Sorafenib-Arm aufgenommenen Patient:innen hatten bis zum klinischen Datenschnitt 84,6% der Patient:innen die Behandlung abgebrochen. Der häufigste angegebene Grund war die Progression der Erkrankung (70,5% der Patient:innen), der zweithäufigste Grund war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (12,1%). | | | | |
| Studie IMbrave150 | | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (SAS) | | Sorafenib (SAS) |
| Analysezeitpunkt 29. August 2019 | | N=329 | | N=156 |
| | | Atezolizumab | Bevacizumab | Sorafenib |
| Studienbehandlung erhalten – n (%) | | | | |
| | Ja | 329 (100) | 329 (100) | 156 (100) |
| Behandlungsstatus – n (%) | | | | |
| | Noch unter Behandlung | 146 (44,4) | 137 (41,6) | 24 (15,4) |
| | Abgebrochen | 183 (55,6) | 192 (58,4) | 132 (84,6) |
| Grund für Behandlungsabbruch – n (%) | | | | |
| | | N=183 | N=192 | N=132 |
| | Verstorben | 15 (8,2) | 16 (8,3) | 7 (5,3) |
| | Unerwünschtes Ereignis | 29 (15,8) | 49 (25,5) | 16 (12,1) |
| | Symptomatische Verschlechterung | 10 (5,5) | 9 (4,7) | 4 (3,0) |
| | Krankheitsprogression | 111 (60,7) | 100 (52,1) | 93 (70,5) |
| | Entscheidung des Arztes/der Ärztin | 3 (1,6) | 4 (2,1) | 4 (3,0) |
| | Abbruch durch Patient/Patientin | 15 (8,2) | 14 (7,3) | 7 (5,3) |
| | Andere Gründe | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,8) |
| <u>Studienabbruch (ITT-Population)</u> | | | | |
| Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am 29. August 2019 hatte ein größerer Anteil der Patient:innen im Sorafenib-Arm (50,9%) die Studie abgebrochen als im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm (32,1%). | | | | |
| <i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</i> | | | | |
| Auch bei den in den Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm aufgenommenen Patient:innen war der häufigste Grund für das vorzeitige Ende der Studienteilnahme der Eintritt des Todes (88,0% der Patient:innen). Der Widerruf der Teilnehmenden war auch hier der zweithäufigste Grund (11,1%) für einen Abbruch der Studienteilnahme. | | | | |

| <i>Sorafenib</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------------|----------------|--|---|-----------------------------|----------------|-------------------|------------|------------|------------|--------------------------------|------------|-----------|------------|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------------------------|-----------|-----------|------------|------------------------|------------|-----------|------------|----------------------------------|--|--|--|--|-------|------|-------|------------|-----------|-----------|------------|-----------------------|---------|-------|---------|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Dabei waren im Sorafenib-Arm 83,3% dieser Patient:innen verstorben. Zweithäufigste Ursache für den Studienabbruch war der Widerruf der Teilnehmenden (16,1%). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMbrave150 Analysezeitpunkt 29. August 2019</th> <th>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (ITT) N=336</th> <th>Sorafenib (ITT) N=165</th> <th>Total N=501</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt – n (%)</td> <td>329 (97,9)</td> <td>156 (94,5)</td> <td>485 (96,8)</td> </tr> <tr> <td><i>On-study</i> Status – n (%)</td> <td>228 (67,9)</td> <td>81 (49,1)</td> <td>309 (61,7)</td> </tr> <tr> <td>Lebend: unter Behandlung</td> <td>146 (43,5)</td> <td>24 (14,5)</td> <td>170 (33,9)</td> </tr> <tr> <td>Lebend: in <i>Follow-up</i></td> <td>82 (24,4)</td> <td>57 (34,5)</td> <td>139 (27,7)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch – n (%)</td> <td>108 (32,1)</td> <td>84 (50,9)</td> <td>192 (38,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grund für Studienabbruch – n (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N=108</td> <td>N=84</td> <td>N=192</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>95 (88,0)</td> <td>65 (77,4)</td> <td>160 (83,3)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch durch Patient/Patientin</td> <td>12 (11,1)</td> <td>19 (22,6)</td> <td>31 (16,1)</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Studie IMbrave150 Analysezeitpunkt 29. August 2019 | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (ITT) N=336 | Sorafenib (ITT) N=165 | Total N=501 | Behandelt – n (%) | 329 (97,9) | 156 (94,5) | 485 (96,8) | <i>On-study</i> Status – n (%) | 228 (67,9) | 81 (49,1) | 309 (61,7) | Lebend: unter Behandlung | 146 (43,5) | 24 (14,5) | 170 (33,9) | Lebend: in <i>Follow-up</i> | 82 (24,4) | 57 (34,5) | 139 (27,7) | Studienabbruch – n (%) | 108 (32,1) | 84 (50,9) | 192 (38,3) | Grund für Studienabbruch – n (%) | | | | | N=108 | N=84 | N=192 | Verstorben | 95 (88,0) | 65 (77,4) | 160 (83,3) | Krankheitsprogression | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (0,5) | Abbruch durch Patient/Patientin | 12 (11,1) | 19 (22,6) | 31 (16,1) |
| Studie IMbrave150 Analysezeitpunkt 29. August 2019 | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (ITT) N=336 | Sorafenib (ITT) N=165 | Total N=501 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Behandelt – n (%) | 329 (97,9) | 156 (94,5) | 485 (96,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>On-study</i> Status – n (%) | 228 (67,9) | 81 (49,1) | 309 (61,7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lebend: unter Behandlung | 146 (43,5) | 24 (14,5) | 170 (33,9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lebend: in <i>Follow-up</i> | 82 (24,4) | 57 (34,5) | 139 (27,7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Studienabbruch – n (%) | 108 (32,1) | 84 (50,9) | 192 (38,3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grund für Studienabbruch – n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | N=108 | N=84 | N=192 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Verstorben | 95 (88,0) | 65 (77,4) | 160 (83,3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Krankheitsprogression | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (0,5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Abbruch durch Patient/Patientin | 12 (11,1) | 19 (22,6) | 31 (16,1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| China-Erweiterungskohorte: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Behandlungsabbruch</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Von den Patient:innen im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm hatten bis zum klinischen Datenschnitt 47,7% der Patient:innen die Behandlung mit Atezolizumab abgesetzt und 51,5% der Patient:innen die Behandlung mit Bevacizumab abgebrochen. Häufigster Grund für den Abbruch der Behandlung mit Atezolizumab oder Bevacizumab war eine Krankheitsprogression (69,8% bzw. 61,8% der Patient:innen). An zweiter Stelle waren bei Atezolizumab der Tod (11,1%) und bei Bevacizumab unerwünschte Ereignisse verantwortlich (16,2%). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Sorafenib</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Von den in den Sorafenib-Arm aufgenommenen Patient:innen hatten bis zum klinischen Datenschnitt 82,8% der Patient:innen die Sorafenib-Behandlung abgebrochen. Als häufigste Ursache wurde die Progression der Erkrankung genannt (72,9% der Patient:innen). An zweiter Stelle folgte der Widerruf der Teilnehmenden (16,7%). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMbrave150</th> <th>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (SAS)</th> <th>Sorafenib (SAS) N=58</th> </tr> </thead> </table> | | | | Studie IMbrave150 | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (SAS) | Sorafenib (SAS) N=58 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Studie IMbrave150 | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (SAS) | Sorafenib (SAS) N=58 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | |
|-------------------|------------------|--|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| | | Analysezeitpunkt 29. August 2019 | N=132 | | |
| | | | Atezolizumab | Bevacizumab | Sorafenib |
| | | Studienbehandlung erhalten – n (%) | | | |
| | | Ja | 132 (100) | 132 (100) | 58 (100) |
| | | Behandlungsstatus – n (%) | | | |
| | | Noch unter Behandlung | 69 (52,3) | 64 (48,5) | 10 (17,2) |
| | | Abgebrochen | 63 (47,7) | 68 (51,5) | 48 (82,8) |
| | | Grund für Studienabbruch – n (%) | | | |
| | | | N=63 | N=68 | N=48 |
| | | Verstorben | 7 (11,1) | 7 (10,3) | 2 (4,2) |
| | | Unerwünschtes Ereignis | 4 (6,3) | 11 (16,2) | 1 (2,1) |
| | | Symptoma- tische Verschlech- terung | 1 (1,6) | 1 (1,5) | 0 (0) |
| | | Krankheits- progression | 44 (69,8) | 42 (61,8) | 35 (72,9) |
| | | Entscheidung des Arztes/der Ärztin | 2 (3,2) | 2 (2,9) | 2 (4,2) |
| | | Abbruch durch Patient/ Patientin | 5 (7,9) | 5 (7,4) | 8 (16,7) |
| | | <u>Studienabbruch (ITT-Population, China-Erweiterungskohorte)</u> | | | |
| | | Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts am 29. August 2019 hatte ein größerer Anteil an Patient:innen im Sorafenib-Arm (52,5%) die Studie abgebrochen als im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm (24,8%). | | | |
| | | <i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</i> | | | |
| | | Unter den in den Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm aufgenommenen Patient:innen wurden ebenfalls Tod als der häufigste (78,8%) und Widerruf der Teilnehmenden als zweithäufigster (18,2%) Grund für den Abbruch der Studie genannt. | | | |
| | | <i>Sorafenib</i> | | | |
| | | Bei den Patient:innen im Sorafenib-Arm war der häufigste Grund der Eintritt des Todes, berichtet bei 78,1% der Patient:innen. Zweithäufigster Grund für einen Studienabbruch war der Widerruf der Teilnehmenden (21,9% der Patient:innen). | | | |
| | | Studie IMbrave150 Analysezeitpunkt 29. August 2019 | Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab | Sorafenib (ITT) N=61 | Total (ITT) N=194 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | |
|---|---|---|----------------|-----------|------------|
| | | | (ITT) N=133 | | |
| | | Behandelt – n (%) | 132 (99,2) | 58 (95,1) | 190 (97,9) |
| | | On-study Status – n (%) | 100 (75,2) | 29 (47,5) | 129 (66,5) |
| | | Lebend: unter Behandlung | 69 (51,9) | 10 (16,4) | 79 (40,7) |
| | | Lebend: in <i>Follow-up</i> | 31 (23,3) | 19 (31,1) | 50 (25,8) |
| | | Studienabbruch – n (%) | 33 (24,8) | 32 (52,5) | 65 (33,5) |
| | | Grund für Studienabbruch – n (%) | | | |
| | | | N=33 | N=32 | N=65 |
| | | Verstorben | 26 (78,8) | 25 (78,1) | 51 (78,5) |
| | | Krankheits- progression | 1 (3,0) | 0 (0) | 1 (1,5) |
| | | Abbruch durch Patient/Patientin | 6 (18,2) | 7 (21,9) | 13 (20,0) |
| 14 | Aufnahme/ Rekrutierung | | | | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung | Globale Studienpopulation Aufnahme des ersten Patienten oder der ersten Patientin in die Studie: 15. März 2018 Aufnahme des letzten Patienten oder der letzten Patientin in die Studie: 30. Januar 2019 Datenanalyse: 29. August 2019 In der ITT-Population lag die mediane Dauer der Nachbeobachtung bei 8,1 Monaten im Sorafenib-Arm und 8,9 Monaten im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug, bezogen auf alle Patient:innen, 8,6 Monate. China-Erweiterungskohorte: Randomisierung des ersten Patienten oder der ersten Patientin: 16. April 2018 Randomisierung des letzten Patienten oder der letzten Patientin: 8. April 2019 Datenanalyse: 29. August 2019 In der ITT-Population betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung 5,6 Monate im Sorafenib-Arm und 7,2 Monate im Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab-Arm. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag bezogen auf alle Patient:innen bei 6,8 Monaten. | | | |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde beendet. | | | |
| a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

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

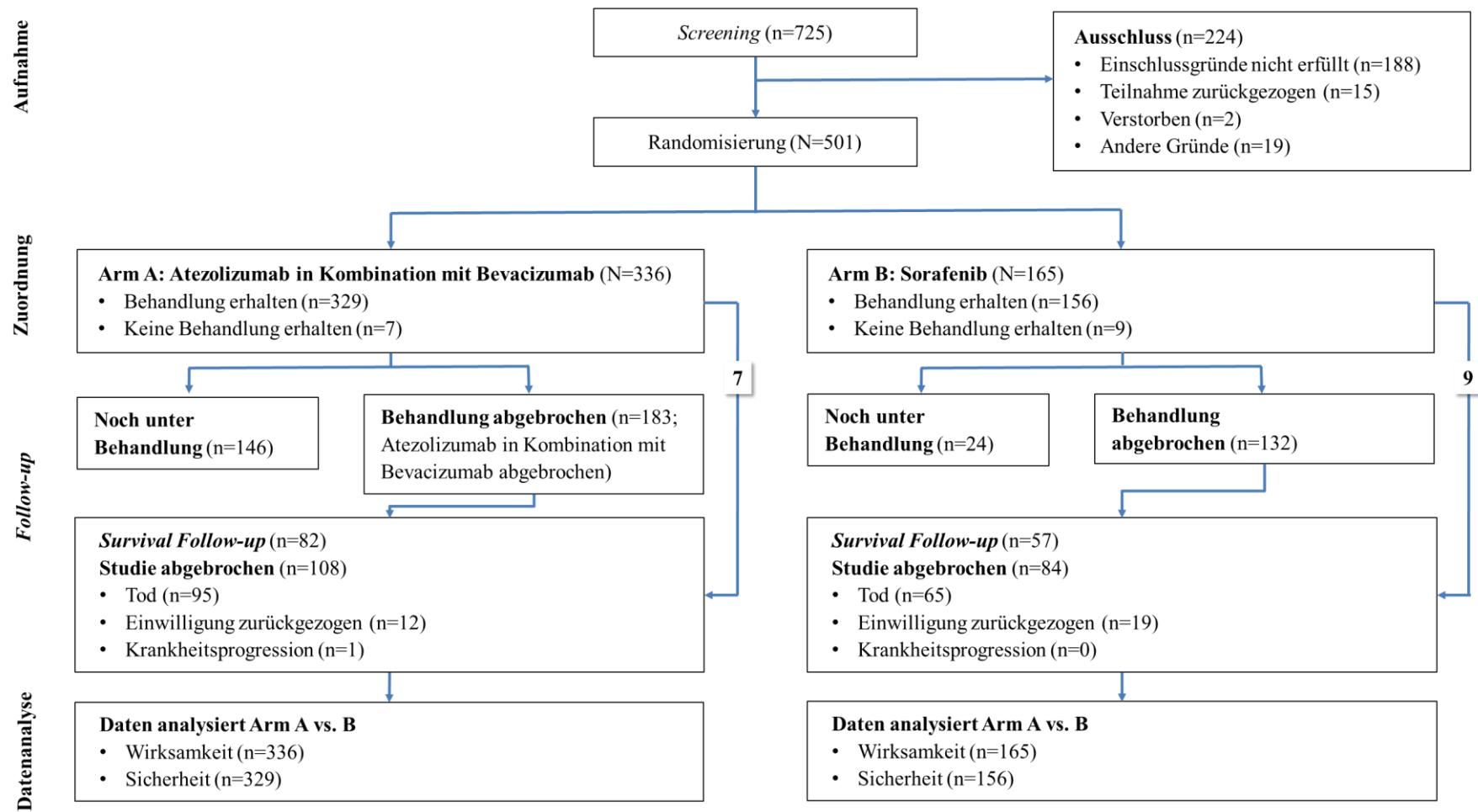


Abbildung 20: Patientenfluss der IMbrave150-Studie (Globale Studienpopulation, Datenschnitt: 29. August 2019). Quelle: in Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier [65]

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 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HIMALAYA

Studie: HIMALAYA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------|
| Studienbericht | CSR |
| Studienprotokoll | CSP |
| Statistischer Analyseplan | SAP |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Computergenerierte Erzeugung der Randomisierungssequenz.

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:

Gruppenzuteilung erfolgte durch ein IWRS.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die HIMALAYA-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde mittels IWRS adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, erfolgte keine Verblindung, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der HIMALAYA-Studie handelt es sich um eine offene Studie, allerdings ist das Gesamtüberleben ein harter Endpunkt, der objektiv und eindeutig bewertbar ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Mortalität wurde operationalisiert durch das Gesamtüberleben. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, ist jedoch objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3])**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der HIMALAYA-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde nicht verblindet erhoben. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse lag für Patient:innen im STRIDE-Behandlungsarm bei 6,69 Monaten und im Sorafenib-Arm bei 5,55 Monaten. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im STRIDE-Arm im Vergleich zum Sorafenib-Arm waren die naiven Häufigkeitsauswertungen (OR, RR und ARR) der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von STRIDE verzerrt. Um die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern methodisch zu berücksichtigen, wurden post-hoc Ereigniszeitanalysen dargestellt, die als primäres Effektmaß herangezogen wurden.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse, die der Kategorie schwerwiegend und schwer zugeordnet werden können, als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (andere Endpunktkategorien unerwünschter Ereignisse als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3])**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der HIMALAYA-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend oder schwer zugeordnet werden können, liegen keine klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein?

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde nicht verblindet erhoben. Für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend oder schwer zugeordnet werden können, liegen keine klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse lag für Patient:innen im STRIDE-Behandlungsarm bei 6,69 Monaten und im Sorafenib-Arm bei 5,55 Monaten. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im STRIDE-Arm im Vergleich zum Sorafenib-Arm waren die naiven Häufigkeitsauswertungen (OR, RR und ARR) der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von STRIDE verzerrt. Um die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern methodisch zu berücksichtigen, wurden post-hoc Ereigniszeitanalysen dargestellt, die als primäres Effektmaß herangezogen wurden.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend und schwer zugeordnet werden können, als hoch bewertet.

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMbrave150

Studie: IMbrave150

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| In Anlehnung an Modul 4 Atezolizumab-Dossier | Atezo |

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 IMbrave150-Studie 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:

Die Zuteilung der Patient:innen zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IVRS/IWRS. Die Patient:innen wurden durch permutierte Block-Randomisierung gemäß einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert.

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 Zuteilung der Patient:innen zu einer Behandlungsgruppe erfolgte zentral und unabhängig durch ein IVRS/IWRS.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der IMbrave150-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der IMbrave150-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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 könnten.

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 IVRS/IWRS. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bzw. Sorafenib der Studie. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach geografischer Region (Asien exkl. Japan vs. Rest der Welt), extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion (vorhanden vs. nicht vorhanden), AFP bei *Screening* (<400 ng/ml vs. ≥400 ng/ml) und ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1) vorgenommen. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen liegt der Schwerpunkt der Endpunktauswertung auf Ereigniszeitanalysen.

Für diese Phase-III-Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da die Behandlungen der jeweiligen Studienarme deutlich zu unterscheidende Toxizitätsprofile aufweisen. Sowohl Patient:innen als auch Prüfärzt:innen wären in der Lage, die dem Patienten oder der Patientin zugeteilte Behandlung unabhängig von einer Verblindung zu identifizieren. Ein verblindetes Studiendesign würde zudem Placebo-Infusionen für die in den Sorafenib-Arm randomisierten Patient:innen erzwingen – eine unnötige Belastung und ein vermeidbares medizinisches Risiko für diese Patient:innen. Als Teil des offenen Studiendesigns wurden mit der Erhebung der Endpunkte aus der Dimension Morbidität basierend auf verblindeter IRF-Bewertung und zusätzlichen ergänzenden Analysen angemessene Schritte unternommen, um die Validität der Daten dieser offenen Studie sicherzustellen.

Von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung kann ausgegangen werden, da alle dargestellten Analysen im SAP präspezifiziert wurden oder auf der Verfahrensordnung des G-BA beruhen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Es wurden keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte der IMbrave150-Studie identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

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

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der IMbrave150-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patient:innen der Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) wurden in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen.

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:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurde auch das Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgt unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden.

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Alle randomisierten Patient:innen der Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte) wurden in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen. Die Analyse des Endpunkts folgte somit dem ITT-Prinzip und die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebenden Patient:innen wurden adäquat zensiert.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der IMbrave150-Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte unverblindet. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patient:innen, die Nebenwirkungen berichtet haben, als auch die behandelnden Ärzt:innen, welche die Nebenwirkungen festgestellt und dokumentiert haben, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patient:innen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patient:innen der SAS-Population ein, d. h. alle Patient:innen mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, Bevacizumab oder Sorafenib). Für diese Auswertungen wurden die Patient:innen dem Behandlungsarm Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab und/oder Bevacizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

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:

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patient:innen, die Nebenwirkungen berichtet haben, als auch die behandelnden Ärzt:innen, welche die Nebenwirkungen festgestellt und dokumentiert haben, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patient:innen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der unerwünschten Ereignisse erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung. Die unerwünschten Ereignisse wurden entsprechend MedDRA Version 22.0 kodiert und, soweit medizinisch sinnvoll, in Gruppen zusammengefasst (z. B. MedDRA Standardabfragen).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patient:innen der SAS-Population ein, d. h. alle Patient:innen mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, Bevacizumab oder Sorafenib). Für diese Auswertungen wurden die Patient:innen dem Behandlungsarm Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab und/oder Bevacizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für unerwünschte Ereignisse und Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3])**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der IMbrave150-Studie handelt es sich um eine offene Studie. Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patient:innen, die Nebenwirkungen berichtet haben, als auch die behandelnden Ärzt:innen, welche die Nebenwirkungen festgestellt und dokumentiert haben, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patient:innen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patient:innen der SAS-Population ein, d. h. alle Patient:innen mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, Bevacizumab oder Sorafenib). Für diese Auswertungen wurden die Patient:innen dem Behandlungsarm Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab und/oder Bevacizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

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:

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patient:innen, die Nebenwirkungen berichtet haben, als auch die behandelnden Ärzt:innen, welche die Nebenwirkungen festgestellt und dokumentiert haben, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patient:innen. Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der unerwünschten Ereignisse erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung. Die unerwünschten Ereignisse wurden entsprechend MedDRA Version 22.0 kodiert und, soweit medizinisch sinnvoll, in Gruppen zusammengefasst (z. B. MedDRA Standardabfragen).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen Patient:innen der SAS-Population ein, d. h. alle Patient:innen mit mindestens einer Applikation der Studienmedikation in jeglicher Dosierung (Atezolizumab, Bevacizumab oder Sorafenib). Für diese Auswertungen wurden die Patient:innen dem Behandlungsarm Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab und/oder Bevacizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Für schwere unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad ≥ 3 sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wird für diese Kategorien als niedrig 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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Im Folgenden sind die Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben und die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aufgeführt (inkl. Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm).

Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben (Studie HIMALAYA)

Durvalumab HIMALAYA, Nutzenbewertung nach AMNOG Seite 1 von 1

Table 1.2.1.1 HIMALAYA: Summary of subgroup analysis of Overall Survival (OS)
Full Analysis Set, DCO 27AUG2021

| Subgruppen | Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=393) | | | Sora 400 mg BID (N=389) | | | Hazard Ratio [b] | [95%-KI] [b] | 2-seitiger p-Wert [b] | | |
|---|--|---|---------------------------------|---|-------------------|-------------------|------------------------|--------------|--------------------------|--------------|---------|
| | Anzahl der Patienten n | Mediane Zeit mit [95%-KI] (Monate) [a] | Anzahl der Patienten n | Mediane Zeit mit [95%-KI] (Monate) [a] | Event Ereignis | Event Ereignis | | | | | |
| Ätiologie der Lebererkrankung (eCRF) | | | | | | | | | | | |
| bestätigte HBV-Infektion | 122 | 82 (67,2) | 18,7 | [12,5;24,0] | 119 | 98 (82,4) | 12,3 | [9,5;14,7] | 0,65 | [0,48; 0,87] | 0,0040* |
| bestätigte HCV-Infektion | 110 | 73 (66,4) | 15,4 | [12,9;22,3] | 104 | 64 (61,5) | 17,1 | [13,9;24,5] | 1,06 | [0,76; 1,49] | 0,7243 |
| Andere | 161 | 107 (66,5) | 16,0 | [11,8;23,0] | 166 | 131 (78,9) | 13,4 | [11,2;16,5] | 0,73 | [0,57; 0,95] | 0,0167* |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | | 0,0837 | |
| ECOG-PS (eCRF) | | | | | | | | | | | |
| 0 | 244 | 147 (60,2) | 20,4 | [14,7;27,8] | 241 | 168 (69,7) | 17,4 | [13,7;21,1] | 0,79 | [0,63; 0,99] | 0,0378* |
| 1 | 148 | 114 (77,0) | 14,2 | [10,7;18,3] | 147 | 124 (84,4) | 9,5 | [7,0;12,7] | 0,73 | [0,57; 0,95] | 0,0169* |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | | 0,6598 | |
| Alter bei Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | | | | |
| <65 | 195 | 134 (68,7) | 14,5 | [12,5;19,6] | 195 | 146 (74,9) | 12,9 | [10,3;16,7] | 0,82 | [0,65; 1,04] | 0,0968 |
| >=65 | 198 | 128 (64,6) | 18,7 | [14,3;23,4] | 194 | 147 (75,8) | 14,6 | [12,4;17,4] | 0,74 | [0,58; 0,93] | 0,0116* |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | | 0,5322 | |
| Geografische Region | | | | | | | | | | | |
| Asien (ohne Japan) | 156 | 103 (66,0) | 16,5 | [12,6;22,1] | 156 | 123 (78,8) | 11,8 | [9,4;14,7] | 0,71 | [0,55; 0,92] | 0,0104* |
| Rest der Welt | 237 | 159 (67,1) | 16,4 | [14,1;21,0] | 233 | 170 (73,0) | 15,6 | [12,9;17,7] | 0,82 | [0,66; 1,02] | 0,0814 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | | 0,3883 | |
| Geschlecht | | | | | | | | | | | |
| männlich | 327 | 211 (64,5) | 18,3 | [14,3;21,3] | 337 | 255 (75,7) | 13,9 | [12,2;16,2] | 0,73 | [0,61; 0,88] | 0,0009* |
| weiblich | 66 | 51 (77,3) | 13,7 | [10,0;23,0] | 52 | 38 (73,1) | 13,8 | [8,9;20,5] | 1,02 | [0,68; 1,57] | 0,9097 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | | 0,1522 | |

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.
 [b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.
 * Interaction p-value <0.05. HR <1 favours durvalumab. NC = not calculable.

root/cdar/d419/_Payer/ar/restricted_himalaya_payer1_germany/tlf/prod/program/ttesubeff.sas gtesubeffaaa 09FEB2023:15:35 khcs324

Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Studie HIMALAYA)

Durvalumab HIMALAYA, Nutzenbewertung nach
AMNOG

Seite 1 von 1

Table 3.4.1 HIMALAYA: Summary of subgroup analysis of time to UE
Safety Analysis Set, DCO 27AUG2021

| Subgruppen | Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388) | | | Sora 400 mg BID (N=374) | | | Hazard Ratio [b] | 95%-KI [b] | 2-seitiger p-Wert [b] |
|--------------------------------------|---|--|-----------------|---|--|-----------------|------------------------|--------------|--------------------------|
| | Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | | Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | | | | |
| Ätiologie der Lebererkrankung (eCRF) | | | | | | | | | |
| bestätigte HBV-Infektion | 122 | 116 (95,1) | 0,6 [0,5; 0,9] | 115 | 108 (93,9) | 0,3 [0,3; 0,4] | 0,65 | [0,50; 0,84] | 0,0013* |
| bestätigte HCV-Infektion | 108 | 105 (97,2) | 0,5 [0,3; 0,7] | 100 | 97 (97,0) | 0,4 [0,2; 0,4] | 0,78 | [0,59; 1,03] | 0,0829 |
| Andere | 158 | 157 (99,4) | 0,5 [0,4; 0,6] | 159 | 152 (95,6) | 0,3 [0,2; 0,4] | 0,84 | [0,67; 1,06] | 0,1381 |
| Interaktion p-Wert | 0,3142 | | | | | | | | |
| ECOG-PS (eCRF) | | | | | | | | | |
| 0 | 241 | 233 (96,7) | 0,5 [0,5; 0,7] | 235 | 226 (96,2) | 0,3 [0,3; 0,4] | 0,66 | [0,54; 0,79] | <0,0001* |
| 1 | 146 | 144 (98,6) | 0,5 [0,3; 0,6] | 139 | 131 (94,2) | 0,3 [0,2; 0,4] | 0,98 | [0,77; 1,24] | 0,8708 |
| Interaktion p-Wert | 0,0089* | | | | | | | | |
| Alter bei Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | | |
| <65 | 193 | 186 (96,4) | 0,5 [0,4; 0,6] | 188 | 176 (93,6) | 0,3 [0,3; 0,4] | 0,82 | [0,67; 1,01] | 0,0679 |
| >=65 | 195 | 192 (98,5) | 0,5 [0,5; 0,7] | 186 | 181 (97,3) | 0,3 [0,3; 0,4] | 0,69 | [0,57; 0,85] | 0,0005* |
| Interaktion p-Wert | 0,2442 | | | | | | | | |
| Geografische Region | | | | | | | | | |
| Asien (ohne Japan) | 156 | 147 (94,2) | 0,7 [0,5; 0,9] | 151 | 145 (96,0) | 0,4 [0,3; 0,4] | 0,62 | [0,49; 0,78] | <0,0001* |
| Rest der Welt | 232 | 231 (99,6) | 0,4 [0,3; 0,5] | 223 | 212 (95,1) | 0,3 [0,2; 0,3] | 0,89 | [0,74; 1,08] | 0,2379 |
| Interaktion p-Wert | 0,0146* | | | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | | | | |
| männlich | 323 | 314 (97,2) | 0,5 [0,5; 0,7] | 323 | 309 (95,7) | 0,3 [0,3; 0,4] | 0,71 | [0,61; 0,83] | <0,0001* |
| weiblich | 65 | 64 (98,5) | 0,4 [0,3; 0,5] | 51 | 48 (94,1) | 0,4 [0,3; 0,5] | 1,10 | [0,75; 1,60] | 0,6310 |
| Interaktion p-Wert | 0,0362* | | | | | | | | |

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 90 days after last dose of study treatment. Includes Aes with onset date >=date of first dose and <=90 days after last dose of study treatment. MedDRA version 23.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

* Interaction p-value <0.05. Hazard ratio <1 favours durvalumab. NC = not calculable.

root/cdar/d419/_Payer/ar/restricted_himalaya_payer1_germany/t1f/prod/program/ttesubae.sas gtttesubaeaaa 09FEB2023:15:34 khcs324

Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Studie HIMALAYA)

Durvalumab HIMALAYA, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Table 3.4.2 HIMALAYA: Summary of subgroup analysis of time to SUE
Safety Analysis Set, DCO 27AUG2021

| Subgruppen | Treme 300 mg xl dose + Durva 1500 mg (N=388) | | | Sora 400 mg BID (N=374) | | | Hazard Ratio [b] | [95%-KI] [b] | 2-seitiger p-Wert [b] |
|--------------------------------------|---|--|------------------|---|--|------------------|------------------------|--------------|--------------------------|
| | Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | | Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | | | | |
| Ätiologie der Lebererkrankung (eCRF) | | | | | | | | | |
| bestätigte HBV-Infektion | 122 | 40 (32,8) | NE [NE; NE] | 115 | 22 (19,1) | 31,2 [23,8; NE] | 1,55 | [0,93; 2,65] | 0,0937 |
| bestätigte HCV-Infektion | 108 | 42 (38,9) | 20,4 [13,7; NE] | 100 | 33 (33,0) | NE [NE; NE] | 1,15 | [0,73; 1,83] | 0,5482 |
| Andere | 158 | 75 (47,5) | 14,7 [6,9;33,0] | 159 | 56 (35,2) | 24,8 [10,0; NE] | 1,33 | [0,94; 1,89] | 0,1065 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 0,6975 |
| ECOG-PS (eCRF) | | | | | | | | | |
| 0 | 241 | 98 (40,7) | 21,0 [13,7; NE] | 235 | 62 (26,4) | 36,0 [20,0; NE] | 1,48 | [1,08; 2,05] | 0,0143* |
| 1 | 146 | 59 (40,4) | 17,7 [10,6; NE] | 139 | 49 (35,3) | 24,6 [6,7;31,2] | 1,08 | [0,74; 1,58] | 0,7001 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 0,2067 |
| Alter bei Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | | |
| <65 | 193 | 75 (38,9) | 27,4 [12,6; NE] | 188 | 52 (27,7) | 36,0 [23,8; NE] | 1,40 | [0,98; 2,00] | 0,0625 |
| >=65 | 195 | 82 (42,1) | 17,7 [13,7;33,0] | 186 | 59 (31,7) | 24,6 [14,3; NE] | 1,21 | [0,87; 1,70] | 0,2649 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 0,5643 |
| Geografische Region | | | | | | | | | |
| Asien (ohne Japan) | 156 | 61 (39,1) | 17,1 [10,1; NE] | 151 | 43 (28,5) | 31,2 [19,7; NE] | 1,38 | [0,94; 2,05] | 0,1048 |
| Rest der Welt | 232 | 96 (41,4) | 23,5 [14,7; NE] | 223 | 68 (30,5) | NE [NE; NE] | 1,25 | [0,92; 1,71] | 0,1574 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 0,7028 |
| Geschlecht | | | | | | | | | |
| männlich | 323 | 131 (40,6) | 17,7 [14,0; NE] | 323 | 98 (30,3) | 26,5 [20,0; NE] | 1,26 | [0,97; 1,64] | 0,0856 |
| weiblich | 65 | 26 (40,0) | 24,0 [7,3; NE] | 51 | 13 (25,5) | NE [NE; NE] | 1,61 | [0,84; 3,24] | 0,1509 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 0,4927 |

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 90 days after last dose of study treatment. Includes Aes with onset date >=date of first dose and <=90 days after last dose of study treatment. MedDRA version 23.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

* Interaction p-value <0.05. Hazard ratio <1 favours durvalumab. NC = not calculable.

root/cdar/d419/_Payer/ar/restricted_himalaya_payer1_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas gttsubaeaab 09FEB2023:15:34 khcs324

Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie HIMALAYA)

Durvalumab HIMALAYA, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 1

Table 3.4.4 HIMALAYA: Summary of subgroup analysis of time to UE mit max. CTCAE Grad ≥ 3 Safety Analysis Set, DCO 27AUG2021

| Subgruppen | Treme 300 mg xl dose + Durva 1500 mg (N=388) | | | Sora 400 mg BID (N=374) | | | Hazard Ratio [b] | [95%-KI] [b] | 2-seitiger p-Wert [b] |
|--------------------------------------|--|---|--|----------------------------|---|--|------------------------|--------------|--------------------------|
| | n | Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | n | Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | | | |
| Ätiologie der Lebererkrankung (eCRF) | | | | | | | | | |
| bestätigte HBV-Infektion | 122 | 56 (45,9) | 11,1 [6,8;21,0] | 115 | 54 (47,0) | 9,2 [2,5; NE] | 0,77 | [0,53; 1,11] | 0,1613 |
| bestätigte HCV-Infektion | 108 | 58 (53,7) | 7,4 [3,0;21,0] | 100 | 60 (60,0) | 4,4 [1,9; 8,2] | 0,78 | [0,55; 1,13] | 0,1877 |
| Andere | 158 | 97 (61,4) | 5,6 [2,6; 7,9] | 159 | 96 (60,4) | 3,7 [1,9; 5,0] | 0,84 | [0,63; 1,12] | 0,2275 |
| Interaktion p-Wert | 0,9146 | | | | | | | | |
| ECOG-PS (eCRF) | | | | | | | | | |
| 0 | 241 | 123 (51,0) | 11,1 [6,9;16,6] | 235 | 122 (51,9) | 6,4 [3,7;11,1] | 0,82 | [0,64; 1,05] | 0,1198 |
| 1 | 146 | 88 (60,3) | 4,5 [2,2; 7,3] | 139 | 88 (63,3) | 2,2 [1,3; 4,6] | 0,77 | [0,57; 1,03] | 0,0767 |
| Interaktion p-Wert | 0,7296 | | | | | | | | |
| Alter bei Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | | |
| <65 | 193 | 98 (50,8) | 8,5 [5,0;17,5] | 188 | 95 (50,5) | 7,6 [3,8;12,0] | 0,90 | [0,68; 1,19] | 0,4658 |
| ≥ 65 | 195 | 113 (57,9) | 6,4 [3,9;10,1] | 186 | 115 (61,8) | 2,9 [1,7; 4,6] | 0,71 | [0,54; 0,92] | 0,0090* |
| Interaktion p-Wert | 0,2141 | | | | | | | | |
| Geografische Region | | | | | | | | | |
| Asien (ohne Japan) | 156 | 76 (48,7) | 10,6 [6,4;18,7] | 151 | 76 (50,3) | 6,4 [4,5;11,1] | 0,82 | [0,60; 1,13] | 0,2350 |
| Rest der Welt | 232 | 135 (58,2) | 5,8 [3,4; 8,3] | 223 | 134 (60,1) | 2,9 [1,7; 4,6] | 0,78 | [0,61; 0,99] | 0,0410* |
| Interaktion p-Wert | 0,7770 | | | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | | | | |
| männlich | 323 | 172 (53,3) | 8,3 [5,7;12,9] | 323 | 179 (55,4) | 4,5 [2,8; 7,6] | 0,80 | [0,65; 0,98] | 0,0333* |
| weiblich | 65 | 39 (60,0) | 5,8 [2,1; 8,0] | 51 | 31 (60,8) | 4,1 [0,7; 6,1] | 0,78 | [0,49; 1,26] | 0,3013 |
| Interaktion p-Wert | 0,9322 | | | | | | | | |

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 90 days after last dose of study treatment. Includes Aes with onset date \geq date of first dose and \leq 90 days after last dose of study treatment. MedDRA version 23.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CIs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CI and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If ≥ 10 patients for all subgroup levels, ≥ 10 events for 1 subgroup level, > 0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with > 2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had ≥ 10 events, and > 0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

* Interaction p-value < 0.05 . Hazard ratio < 1 favours durvalumab. NC = not calculable.

root/cdar/d419/_Payer/ar/restricted_himalaya_payer1_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas gtesubaeaad 09FEB2023:15:34 khcs324

Subgruppenergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Studie HIMALAYA)

Durvalumab HIMALAYA, Nutzenbewertung nach AMNOG

Seite 1 von 2

Table 3.4.3 HIMALAYA: Summary of subgroup analysis of time to Abbruch wegen UE Safety Analysis Set, DCO 27AUG2021

| Subgruppen | Treme 300 mg xl dose + Durva 1500 mg (N=388) | | | Sora 400 mg BID (N=374) | | | Hazard Ratio [b] [95%-KI] [b] | | 2-seitiger p-Wert [b] |
|---|--|---|--|----------------------------|---|--|-------------------------------------|------------------|--------------------------|
| | n | Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | n | Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | | | |
| Ätiologie der Lebererkrankung (eCRF) | | | | | | | | | |
| bestätigte HBV-Infektion | 122 | 5 (4,1) | NE [NE; NE] | 115 | 10 (8,7) | NE [NE; NE] | 0,43 | [0,13; 1,20] | 0,1074 |
| bestätigte HCV-Infektion | 108 | 17 (15,7) | NE [NE; NE] | 100 | 26 (26,0) | NE [NE; NE] | 0,55 | [0,29; 0,996] | 0,0498* |
| Andere | 158 | 31 (19,6) | NE [NE; NE] | 159 | 27 (17,0) | NE [NE; NE] | 1,06 | [0,63; 1,79] | 0,8222 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | 0,1427 |
| ECOG-PS (eCRF) | | | | | | | | | |
| 0 | 241 | 33 (13,7) | NE [NE; NE] | 235 | 32 (13,6) | NE [NE; NE] | 0,93 | [0,57; 1,51] | 0,7609 |
| 1 | 146 | 20 (13,7) | NE [NE; NE] | 139 | 31 (22,3) | NE [NE; NE] | 0,54 | [0,30; 0,94] | 0,0293* |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | 0,1515 |
| Alter bei Randomisierung (Jahre) | | | | | | | | | |
| <65 | 193 | 17 (8,8) | NE [NE; NE] | 188 | 28 (14,9) | NE [NE; NE] | 0,55 | [0,29; 0,99] | 0,0474* |
| >=65 | 195 | 36 (18,5) | NE [NE; NE] | 186 | 35 (18,8) | NE [NE; NE] | 0,87 | [0,54; 1,39] | 0,5509 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | 0,2371 |
| Geografische Region | | | | | | | | | |
| Asien (ohne Japan) | 156 | 11 (7,1) | NE [NE; NE] | 151 | 14 (9,3) | NE [NE; NE] | 0,71 | [0,32; 1,57] | 0,3977 |
| Rest der Welt | 232 | 42 (18,1) | NE [NE; NE] | 223 | 49 (22,0) | NE [NE; NE] | 0,73 | [0,48; 1,10] | 0,1319 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | 0,9623 |
| Geschlecht | | | | | | | | | |
| männlich | 323 | 40 (12,4) | NE [NE; NE] | 323 | 56 (17,3) | NE [NE; NE] | 0,64 | [0,43; 0,96] | 0,0328* |

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 90 days after last dose of study treatment. Includes Aes with onset date >=date of first dose and <=90 days after last dose of study treatment. MedDRA version 23.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

* Interaction p-value <0.05. Hazard ratio <1 favours durvalumab. NC = not calculable.

root/cdar/d419/_Payer/ar/restricted_himalaya_payer1_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas gtttesubaeaac 09FEB2023:15:34 khcs324

Durvalumab HIMALAYA, Nutzenbewertung nach
AMNOG

Seite 2 von 2

Table 3.4.3 HIMALAYA: Summary of subgroup analysis of time to Abbruch wegen UE
Safety Analysis Set, DCO 27AUG2021

| Subgruppen | Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388) | | | Sora 400 mg BID (N=374) | | | Hazard Ratio [b] | [95%-KI] [b] | 2-seitiger p-Wert [b] |
|--------------------|---|--|--------------|---|--|--------------|------------------------|--------------|--------------------------|
| | Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | NE [NE; NE] | Anzahl (%) der Patienten mit n Ereignis | Mediane Zeit [95%-KI] (Monate) [a] | NE [NE; NE] | | | |
| weiblich | 65 | 13 (20,0) | NE [NE; NE] | 51 | 7 (13,7) | NE [NE; NE] | 1,35 | [0,55; 3,60] | 0,5161 |
| Interaktion p-Wert | | | | | | | | | 0,1406 |

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 90 days after last dose of study treatment. Includes Aes with onset date >=date of first dose and <=90 days after last dose of study treatment. MedDRA version 23.1.

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLS) not reached.

[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup levels/treatments, results from model including treatment, subgroup, treatment by subgroup interaction. For subgroups with >2 levels, levels with insufficient data were dropped and, if appropriate, interaction model re-fitted. If interaction model conditions not met but 1 level had >=10 events, and >0 events for both treatments, results from model for 1 level including treatment only.

* Interaction p-value <0.05. Hazard ratio <1 favours durvalumab. NC = not calculable.

root/cdar/d419/_Payer/ar/restricted_himalaya_payer1_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas gttesubaeaac 09FEB2023:15:34 khcs324

