

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Atezolizumab als Monotherapie zur
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit
fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte
Therapie ungeeignet sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	95
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	95
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	99
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	103

4.3.1.3.1.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	122
4.3.1.3.1.1.4	Verträglichkeit – RCT	126
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	138
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	154
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	156
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	156
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	156
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	156
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	157
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	159
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	160
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	162
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	162
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	162
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	165
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	165
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	166
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	166
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	166
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	167
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	167
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	169
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	171
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	172
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	172
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	173
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	183
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	183
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	183
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	184

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	184
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	184
4.6	Referenzliste.....	186
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		198
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		212
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		225
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		226
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		294
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		345

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche	17
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT IPSOS (finale Datenanalyse vom 30.04.2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B	24
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich	34
Tabelle 4-6: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IPSOS, Zulassungspopulation B – EAS, in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patienten in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patienten in beiden Armen“	62
Tabelle 4-7: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests	65
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Populationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B.....	82
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	99
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100

Tabelle 4-20: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS.....	100
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)	103
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-23: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben (Prüfarzt-basiert, INV) aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS	105
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	106
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-26: Ergebnisse für das Tumoransprechen (Prüfarzt-basiert, bestätigt) aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS.....	109
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30	111
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS.....	113
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13.....	115
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS.....	117
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	119
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS	121
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30	122
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS	124
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Verträglichkeit	126
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – SAS	130
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – SAS	134
Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	139
Tabelle 4-44: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau	141
Tabelle 4-45: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B – EAS.....	144
Tabelle 4-46: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B – SAS	149
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Geschlecht aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B.....	150
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Raucherstatus aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B.....	151
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Tumorhistologie per eCRF aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B.....	151
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B	152
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B	152
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für die Subgruppe PD-L1-Status nach SP263 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-53: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-54: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit Pembrolizumab oder Cemiplimab.....	157
Tabelle 4-55: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	157
Tabelle 4-56: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche.....	159
Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche	160

Tabelle 4-58: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	161
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	162
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	163
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	163
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	164
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	167
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	167
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	168
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	170
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-70: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B.....	180
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	183
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <IPSOS>.....	295
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <IPSOS>	346

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1:Übersicht über die Analysepopulationen	47
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 3: Studiendesign der Studie IPSOS.....	88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B – EAS, finale Analyse vom 30.04.2022.....	101
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche	158
Abbildung 6: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IPSOS, Gesamtpopulation, finale Datenanalyse vom 30.04.2022	343
Abbildung 7: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IPSOS, Zulassungspopulation B, finale Datenanalyse vom 30.04.2022	344

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEGT	Adverse event group term
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AWG	Anwendungsgebiet
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best overall response)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective response)
EAS	Efficacy Analysis Set
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials register
EuroQoL	European Quality of Life
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iDMC	Independent Data Monitoring Comitee
IHC	Immunhistochemie
INV	Prüfarzt (Investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IxRS	Interactive Web/Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institut
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
p.o.	per os
PD-L1	Programmed death ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
PRO	Patientenberichtetes Ergebnis (Patient-reported outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMP	Risiko Management Plan
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzelle (Tumour cell)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Zeit bis zum Ereignis (Time-to-event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Atezolizumab (Tecentriq[®]) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer, NSCLC), die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien). Die Indikationserweiterung von Atezolizumab basiert dabei auf der zulassungsbegründeten Studie IPSOS, in der die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet waren.

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens kam es zu einer genaueren Definition von Platin-Uneignung, welche nicht mehr alle Patienten der Studie IPSOS umfasste. Die Fachinformation erläutert die Uneignung für eine platinbasierte Chemotherapie wie folgt:

- Alter > 80 Jahre oder
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder
- Alter \geq 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind. Zudem sind Patienten mit einer Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokation oder Epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor, EGFR)-Mutation gemäß der Fachinformation in Abschnitt 5.1 nicht von der Zulassung umfasst. Aus dieser beschriebenen Einschränkung ergibt sich insgesamt die „**Zulassungspopulation**“.

Fragestellung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 24.02.2023 zwei Teilpopulationen zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben, bestimmt. Für diese Teilpopulationen hat der G-BA folgende Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:

- a) Für Patienten mit einer Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression \geq 50 % der Tumorzellen (Tumor cells, TC):
 - Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

b) Für Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC:

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT. Der Ausschluss von Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation findet sich im Abschnitt 5.1. Zudem wurden mit der Zulassung die Auswahlkriterien für eine Platin-Uneignung in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genauer definiert. Für die Wahl der ZVT hat dies aus Roche-Sicht keinen Einfluss.

Für das vorliegende Dossier ergeben sich daher folgende Teilpopulationen:

- Zulassungspopulation A:

Die **Zulassungspopulation A** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$** , die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen.**

- Zulassungspopulation B:

Die **Zulassungspopulation B** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression <50% und unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus**, die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen.**

Basierend auf den Teilpopulationen ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie in der Zulassungspopulation A im Vergleich zur ZVT Pembrolizumab oder Cemiplimab zu bewerten?
- Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie in der Zulassungspopulation B im Vergleich zur ZVT Vinorelbin oder Gemcitabin zu bewerten?

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

Datenquellen

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized controlled trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel im neu zugelassenen Anwendungsgebiet wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) durchgeführt sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov und EU Clinical Trials register (EU-CTR) nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion, der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1), wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Für die Zulassungspopulation B konnte die RCT IPSOS, in der Atezolizumab als Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin verglichen wurde, identifiziert werden. Die vom G-BA festgelegte ZVT wurde dabei adäquat umgesetzt.

Es wurden daher zusätzlich durch zwei voneinander unabhängigen Personen die Webseite des G-BA, das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht, um mögliche zusätzliche Dokumente der bereits zuvor als relevant beurteilten Studie IPSOS zu identifizieren (Zulassungspopulation B).

Für die Zulassungspopulation A konnte keine geeignete Studie gegenüber der durch den G-BA definierten ZVT identifiziert werden, deshalb wurde gezielt nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zur Identifizierung relevanter RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab als Monotherapie für einen indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) durchgeführt sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov und EU Clinical Trials register (EU-CTR) nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion, der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2), wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Da im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich für die Zulassungspopulation A identifiziert werden konnte, wurde keine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und AMIce durchgeführt. Auf die Darstellung der Ergebnisse für diese Teilpopulation der Studie IPSOS wird daher im Folgenden verzichtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten in Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre Patienten, die für eine platinbasierte Therapie in Frage kommen
Intervention	E2	Atezolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung im Anwendungsgebiet)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der TC: - Monotherapie mit Pembrolizumab oder Cemiplimab ^a Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC: - Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin ^a	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
				gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
a: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA.				

RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten in Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der TC ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre Patienten, die für eine platinbasierte Therapie in Frage kommen Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % der TC
Intervention	E2	Pembrolizumab oder Cemiplimab als Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung im Anwendungsgebiet)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Vinorelbin oder Gemcitabin als Monotherapie ^b	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene für die relevante Studie IPSOS bewertet.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für alle Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in der Studie verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen wurden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt. Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen durchgeführt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Zulassungspopulation A konnte keine geeignete Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden, deshalb wird, wie oben beschrieben, auf die Darstellung der Ergebnisse für diese Teilpopulation der Studie verzichtet.

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde zur Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation B die offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Zulassungsstudie IPSOS, in welcher

Atezolizumab mit einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes verglichen wird, herangezogen. Neben Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC enthält die Zulassungspopulation B auch Patienten mit unbekanntem Expressionsstatus.

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie IPSOS ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie zum direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kommen) oder rezidiviertem oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, in der ersten Therapielinie. Es konnten ausschließlich Patienten eingeschlossen werden, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes (ECOG-PS 2 bis 3) oder ihres höheren Alters (≥ 70 Jahre) entweder in Kombination mit erheblichen Komorbiditäten oder aufgrund von Kontraindikationen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie, durch den Prüfarzt als Platin-ungeeignet beurteilt wurden. Patienten mit Nachweis einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Patienten durften vor Studienbeginn keine vorherige systemische Therapie des fortgeschrittenen oder rezidivierten (Stadium IIIB [American Joint Committee on Cancer, AJCC 7], nicht multimodal behandelbar) oder metastasierten (Stadium IV [AJCC 7]) NSCLC erhalten haben. Patienten wurden unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen, dieser sollte jedoch zu Studienbeginn erhoben werden.

Insgesamt wurden 453 Patienten in 23 Ländern und 85 Studienzentren (darunter acht Zentren in Deutschland) in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Histologie (nicht-plattenepithelial/ plattenepithelial), PD-L1-Expressionsstatus (bestimmt mittels Immunhistochemie, [IHC]; Assay SP142; positiv/ negativ/ unbekannt), und dem Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein/unbekannt). Im Atezolizumab-Arm wurden 302 Patienten, im Kontrollarm 151 Patienten eingeschlossen. Der erste Patient wurde am 11. September 2017 randomisiert. Die Studie wurde am 25.10.2023 abgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IPSOS war das Gesamtüberleben (Overall survival, OS). Die präspezifizierte finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 379 OS-Ereignisse beobachtet wurden (finale Datenanalyse vom 30. April 2022). Im Dossier werden die Ergebnisse zur finalen Datenanalyse berichtet, da diese die Ergebnisse vollständig und mit der längsten Beobachtungsdauer darstellen.

Folgende Analysepopulationen für die Zulassungspopulation B werden im vorliegenden Dossier berichtet:

- Zulassungspopulation B – Efficacy Analysis Set (EAS, alle randomisierten Patienten der Studie IPSOS, welche den Auswahlkriterien unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen, mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus,)

- Atezolizumab N = 229
- Chemotherapie N = 115
- Zulassungspopulation B – Safety Analysis Set (SAS, alle randomisierten Patienten der Studie IPSOS, welche den Auswahlkriterien unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen, die mindestens eine Dosis Atezolizumab im Verumarm bzw. Vinorelbin oder Gemcitabin im Vergleichsarm erhalten hatten, mit einer PD-L1- Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus)
 - Atezolizumab N = 228
 - Chemotherapie N = 113

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Die Studie IPSOS ist eine offene, kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mittels Interactive Voice/Web Response System (IxRS), wodurch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie IPSOS um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F) in der auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder Einflussfaktoren, die zu einer Verzerrung führen könnten, identifiziert wurden.

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

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Zulassungspopulation B der Studie IPSOS anhand der finalen Datenanalyse vom 30. April 2022 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimension Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammengefasst.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse (30.04.2022) waren insgesamt 299 Todesfälle in der Zulassungspopulation B aufgetreten (197 unter Atezolizumab [86,0 %] und 102 unter Monochemotherapie [88,7 %]). Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59;

0,97]; $p = 0,0253$) mit einer Reduktion des Sterberisikos um 24 % unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber der Monochemotherapie.

Das mediane OS wurde durch die Therapie mit Atezolizumab klinisch relevant um 2,2 Monate verlängert (medianes OS: Atezolizumab-Arm 10,2 Monate; Chemotherapie-Arm 8,0 Monate).

Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 23,9 % im Atezolizumab-Arm und bei 10,7 % im Chemotherapie-Arm. Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,45 [0,41; 0,49]; $p < 0,00001$) mit einer mehr als doppelt so hohen Überlebensrate nach 2 Jahren.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse (30.04.2022) wurden insgesamt 320 PFS-Ereignisse bei Patienten der Zulassungspopulation B beobachtet (216 unter Atezolizumab [94,3 %] und 104 unter Monochemotherapie [90,4 %]). In der Zulassungspopulation B war das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) mit 4,2 Monate im Atezolizumab-Arm und 4,2 Monate im Chemotherapie-Arm vergleichbar (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,68; 1,10]; $p = 0,2223$).

Tumoransprechen

Die objektive Ansprechrate (Objective response rate, ORR) zeigte im Atezolizumab-Arm mit 18,9 % einen höheren Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen als im Chemotherapie-Arm (10,8 %), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz: RR [95 %-KI]: 1,72 [0,92; 3,22]; $p = 0,0896$.

Die Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective response, DOR) zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,19; 0,95]; $p = 0,0326$). Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion von 57 % unter einer Therapie mit Atezolizumab. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens war im Atezolizumab-Arm deutlich länger als unter Monochemotherapie und betrug 13,7 Monaten unter Atezolizumab vs. 8,2 Monate unter Chemotherapie.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelitems des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Fragebogens zeigte sich für "Verstopfung" (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95]; $p = 0,0284$) und "Diarrhö" (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,31; 0,85]; $p = 0,0081$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie. Für alle anderen Symptomskalen/Einzelitems wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des lungenkrebs-spezifischen Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13) zeigte beim behandlungsbedingten Symptom Alopezie einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,23; 0,65]; $p = 0,0002$). In Bezug auf die weiteren Symptomskalen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes anhand der European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte für die emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,93]; $p = 0,0193$). Die Risikoreduktion betrug 40 %. Für die weiteren Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Verträglichkeit

Die Behandlung mit Atezolizumab zeigte im Vergleich zur Chemotherapie ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil.

Die unter Atezolizumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) entsprachen, auch im hier untersuchten fragilen Patientenkollektiv, dessen bekanntem Sicherheitsprofil und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Es wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Zusätzlich war die Mehrzahl der aufgetretenen UE im Laufe der Studie reversibel.

Insgesamt traten UE jeglichen Grades (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]; $p < 0,0001$) und $UE \geq \text{Grad } 3$ (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,49; 0,89]; $p = 0,0064$) unter Behandlung mit Atezolizumab signifikant später auf als unter Chemotherapie.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE Grad 3 war ein signifikanter Vorteil für den Atezolizumab-Arm zu sehen. Bei UE Grad 4, UE Grad 5, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund eines UE bestand zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Bei SUE auf System Organ Class/Preferred Term (SOC-/PT)-Ebene traten die signifikanten Unterschiede ausschließlich zum Vorteil von Atezolizumab auf.

Aufgrund des Wirkstoff-spezifischen Konzepts der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse event of special interest, AESI) und der grundsätzlich verschiedenen Wirkmechanismen von Atezolizumab als Krebsimmuntherapie und der Vinorelbin/Gemcitabin- Monochemotherapie war eine Häufung der untersuchten AESI im Atezolizumab-Arm zu erwarten. Die aufgetretenen AESI waren zum Großteil von milder bis moderater Ausprägung (Grad 1 oder 2) und stellten zudem eine bekannte sowie mit Kortikosteroiden gut behandelbare Gruppe immunvermittelter Ereignisse dar.

Subgruppenanalysen

Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent einen Unterschied in Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

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

Tabelle 4-3 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der Zulassungspopulation B der Studie ISPOS und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT IPSOS (finale Datenanalyse vom 30.04.2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

IPSOS Finale Analyse vom 30.04.2022 Dimension/ Endpunkt		Atezolizumab n/N (%)	Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Mortalität					
	OS	197/229 (86,0) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 10,2 [8,5; 12,0]	102/115 (88,7) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 8,0 [5,8; 10,9]	HR ^a : 0,76 [0,59; 0,97]; p^b = 0,0253	Beträchtlicher Zusatznutzen
	2 Jahres OS	51/229 (22,3) OS-Rate [95 %-KI] 23,9 [18,3; 29,6]	11/115 (9,6) OS-Rate [95 %-KI] 10,7 [4,7; 16,6]	Rate Ratio: 0,45 [0,41; 0,49]; p^c < 0,00001	
Morbidität					
	INV-PFS	216/229 (94,3) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 4,2 [3,3; 5,5]	104/115 (90,4) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 4,2 [3,0; 5,7]	HR ^a : 0,86 [0,68; 1,10]; p^b = 0,2223	Geringer Zusatznutzen
	INV-ORR (bestätigt)	36/190 (18,9)	11/102 (10,8)	RR ^d : 1,72 [0,92; 3,22]; p^c = 0,0896	
	INV-DOR (bestätigt)	30/36 (83,3) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 13,7 [5,8; 20,3]	11/11 (100) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 8,2 [4,8; 11,6]	HR ^a : 0,43 [0,19; 0,95]; p^b = 0,0326	
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30^{f,g}</i>					
	Verstopfung	57/229 (24,9)	34/115 (29,6)	HR ^a : 0,61 [0,39; 0,95] 0,0284	
	Diarrhö	38/229 (16,6)	28/115 (24,3)	HR ^a : 0,51 [0,31; 0,85] 0,0081	
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.					
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13^g</i>					
	Alopezie	33/229 (14,4)	32/115 (27,8)	HR ^a : 0,39 [0,23; 0,65] 0,0002	
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.					

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

IPSOS Finale Analyse vom 30.04.2022 Dimension/ Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
<i>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS^h</i>				
EQ-5D VAS	66/229 (28,8)	24/115 (20,9)	HR ^a : 0,96 [0,59; 1,56] 0,8793	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30^g</i>				
Emotionale Funktion	63/229 (27,5)	36/115 (31,3)	HR ^a : 0,60 [0,39; 0,93] 0,0193	Geringer Zusatznutzen
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.				
Verträglichkeit				
Patienten mit UE	212/228 (93,0)	111/113 (98,2)	HR ⁱ : 0,52 [0,41; 0,67] < 0,0001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Patienten mit UE ≥ Grad 3	135/228 (59,2)	70/113 (61,9)	HR ⁱ : 0,66 [0,49; 0,89] 0,0064	
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	120/228 (52,6)	59/113 (52,2)	HR ⁱ : 0,70 [0,51; 0,97] 0,0317	
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	24/228 (10,5)	13/113 (11,5)	HR ⁱ : 0,60 [0,30; 1,23] 0,1603	
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	32/228 (10,4)	10/113 (8,8)	HR ⁱ : 0,96 [0,45; 2,02] 0,9081	
Patienten mit SUE	119/228 (52,2)	44/113 (38,9)	HR ⁱ : 1,11 [0,78; 1,58] 0,5604	
Patienten mit Therapie- abbruch aufgrund UE	34/228 (14,9)	17/113 (15,0)	HR ⁱ : 0,59 [0,32; 1,09] 0,0893	
Patienten mit AESI Die aufgetretenen AESI waren bekannt und größtenteils mild bis moderat, gut behandelbar und reversibel, und es wurden keine neuen therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.				
Zusatznutzen insgesamt				Beträchtlicher Zusatznutzen

IPSOS Finale Analyse vom 30.04.2022 Dimension/ Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) b: Log-Rank-Test c: z-Test d: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARR). Stratifiziert (RR, ARR) bzw. adjustiert (OR) nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) e: Wald-Test f: Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt. g: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung h: Validierte MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung i: Unstratifizierte Analyse				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit Atezolizumab steht nun erstmals eine Krebsimmuntherapie für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 %, die für eine platinbasierte Therapie aufgrund Ihres schlechten Allgemeinzustands, hohen Alters und/oder vielen relevanten Komorbiditäten ungeeignet sind (vgl. Abschnitt 4.1 und 5.1 der Fachinformation zu Atezolizumab), als palliative Erstlinientherapie zur Verfügung. Atezolizumab ist im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin im Gesamtüberleben, bei der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei der Verträglichkeit überlegen und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für dieses multimorbide und fragile Patientenkollektiv.

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

In der Zulassungspopulation B der Studie IPSOS zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben: Das Sterberisiko konnte um **24 %** reduziert werden

Der Vorteil im Gesamtüberleben wird durch ein signifikant längeres Ansprechen auf die Therapie bekräftigt: die mediane Dauer des objektiven Ansprechens wurde unter Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie nahezu verdoppelt. Die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren im Vergleich zur Monochemotherapie signifikant besser.

Für die Zulassungspopulation B der Studie IPSOS zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE jeglichen Grades und der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (National Cancer Institut Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]-

Grad 3-5) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Es konnte somit neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens, einem verlängerten Ansprechen auf die Therapie sowie einer besseren Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur ZVT eine deutlich bessere Verträglichkeit bei einem fragilen Patientenkollektiv, das in der Regel aufgrund ihrer Komorbiditäten aus Studien ausgeschlossen wird, gezeigt werden.

Für die Zulassungspopulation A kann aus methodischen Gründen der Zusatznutzen nicht beurteilt werden.

Die Ergebnisse der IPSOS-Studie, die der Zulassung zugrunde liegt, zeigt, dass Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Status von einer Monotherapie mit Atezolizumab bei Platin-Uneignung profitieren können. So haben die positiven Ergebnisse der IPSOS-Studie bereits vor Zulassung durch die EMA mit Hinweis auf Off-Label-Use Einzug in die S3-Leitlinienempfehlungen für das Lungenkarzinom gefunden: NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder älteren Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien) (1, 2). Die Indikationserweiterung von Atezolizumab basiert dabei auf der zulassungsbegründenden Studie IPSOS, in der die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet waren.

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens kam es zu einer genaueren Definition von Platin-Uneignung, welche nicht mehr alle Patienten der Studie IPSOS umfasste. Die Fachinformation erläutert die Uneignung für eine platinbasierte Chemotherapie wie folgt:

- Alter > 80 Jahre oder
- ECOG-PS von 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder

- Alter ≥ 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind. Zudem sind Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation gemäß der Fachinformation in Abschnitt 5.1 nicht von der Zulassung umfasst. Aus dieser beschriebenen Einschränkung ergibt sich insgesamt die „**Zulassungspopulation**“.

Fragestellung

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 24.02.2023 zwei Teilpopulationen zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben, bestimmt. Für diese Teilpopulationen hat der G-BA folgende ZVT festgelegt:

a) Für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC:

- Pembrolizumab als Monotherapie
- oder
- Cemiplimab als Monotherapie

b) Für Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC:

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (3).

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT. Der Ausschluss von Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation findet sich im Abschnitt 5.1. Zudem wurden mit der Zulassung die Auswahlkriterien für eine Platin-Uneignung in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genauer definiert. Für die Wahl der ZVT hat dies aus Roche-Sicht keinen Einfluss.

Für das vorliegende Dossier ergeben sich daher folgende Teilpopulationen:

- Zulassungspopulation A:

Die **Zulassungspopulation A** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$** , die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen**.

- Zulassungspopulation B:

Die **Zulassungspopulation B** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression <50% und unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus**, die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen**.

Basierend auf den Teilpopulationen ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie in der Zulassungspopulation A im Vergleich zur ZVT Pembrolizumab oder Cemiplimab zu bewerten?
- Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie in der Zulassungspopulation B im Vergleich zur ZVT Vinorelbin oder Gemcitabin zu bewerten?

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten in Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre Patienten, die für eine platinbasierte Therapie in Frage kommen
Intervention	E2	Atezolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung im Anwendungsgebiet)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC: - Monotherapie mit Pembrolizumab oder Cemiplimab ^a Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC: - Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin ^a	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
a: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA (3).				

Patientenpopulation

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien) (1, 2).

Intervention

Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab im vorliegenden Indikationsgebiet der palliativen Erstlinienbehandlung beim fortgeschrittenen NSCLC entsprechend der zugelassenen Dosierung und Anwendung (1, 2). Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt (1, 2).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Am 24.02.2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2022-B-311) (3). In diesem Gespräch wurden vom G-BA anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO (4) zwei Teilpopulationen bestimmt und für diese folgende ZVT festgelegt:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie
- oder
- Cemiplimab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab Monotherapie:

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (3).

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT. Der Ausschluss von Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation findet sich im Abschnitt 5.1. Zudem wurden mit der Zulassung die Auswahlkriterien für eine Platin-Uneignung in Abschnitt 5.1 der

Fachinformation genauer definiert. Für die Wahl der ZVT hat dies aus Roche-Sicht keinen Einfluss.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA und § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV daher auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden (4–6):

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

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

Studientypen

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

RCT und systematische Übersichten von RCT werden im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO) (4, 7).

Publikationstyp

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

Sprache

Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Studiendauer

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

Für die Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation B wurde die pivotale Studie IPSOS identifiziert. Da im Rahmen der systematischen Studiensuche für die Zulassungspopulation A keine relevante Studie identifiziert worden ist, wurde eine Suche nach RCT für einen möglichen indirekten Vergleich durchgeführt. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten in Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der TC ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre Patienten, die für eine platinbasierte Therapie in Frage kommen Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % der TC
Intervention	E2	Pembrolizumab oder Cemiplimab als Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung im Anwendungsgebiet)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Vinorelbin oder Gemcitabin als Monotherapie ^b	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
				Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
<p>a: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, verfügbar sind.</p> <p>b: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA (3).</p>				

Im Rahmen der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich konnte keine geeignete Studie zur Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation A identifiziert werden, deshalb wird auf die Darstellung der Ergebnisse für diese Teilpopulation verzichtet.

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 19.06.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank CENTRAL „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von Ovid® abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Ein Update der Suchen erfolgte in allen drei Datenbanken am 12.08.2024.

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

Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt (8). Weitere Einschränkungen (z. B.

Sprache) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

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

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab wurde am 30.06.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank CENTRAL „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von Ovid® abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Ein Update der Suchen erfolgte in allen drei Datenbanken am 12.08.2024.

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

Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt (8). Weitere Einschränkungen (z. B. Sprache) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A2 dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 13.08.2024 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und EU-CTR durchgeführt. Auf eine Suche über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) wurde nach Veröffentlichung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Gesundheitswesen) Arbeitspapiere: „Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal“, verzichtet (9, 10). Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Das Suchportal der EMA wurde am 19.08.2024 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht. Ergänzend wurde bei der Basissuche nach „Cancer“ und den Registernummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie IPSOS gesucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

Am 31. August 2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 19.08.2024 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern ‚Arzneimittelname‘, ‚Stoffname‘, ‚Indikation (ATC-Code)‘ und ‚Zul. -Nr/Reg.-Nr‘ durchsucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab wurde am 13.08.2024 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov und EU-CTR durchgeführt. Auf eine Suche über das ICTRP Search Portal wurde nach Veröffentlichung des IQWiG Arbeitspapiere: „Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal“, verzichtet (9, 10). Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B2 dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

Da im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich für die Zulassungspopulation A identifiziert werden konnte, wurde keine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und AMIce durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Webseite des G-BA wurde am 19.08.2024 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant zur Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation B identifizierten Studie IPSOS durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich für die

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

Zulassungspopulation A identifiziert werden konnte, wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Duplikate bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und Anhang 4-C2 (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche). Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, voneinander abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1 bzw. Abschnitt 4-D2).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Person
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie IPSOS erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Hierfür wurden die

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Populationen

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die platin-ungeeignet sind (vgl. Abschnitt 4.1 und 5.1 der Fachinformation zu Atezolizumab) wurde basierend auf der Studie IPSOS zugelassen bei Patienten, die explizit nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet sind (1, 2).

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens kam es zu einer genaueren Definition von Platin-Uneignung, welche nicht mehr alle Patienten der Studie IPSOS umfasste. Die Kriterien, die hierfür zugrunde liegen werden in der Fachinformation wie folgt definiert:

- Alter > 80 Jahre oder
- ECOG-PS von 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder
- Alter \geq 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind. Zudem sind Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation gemäß der Fachinformation in Abschnitt 5.1 nicht von der Zulassung umfasst (1, 2). Aus dieser beschriebenen Population ergibt sich insgesamt die „**Zulassungspopulation**“.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch zur ZVT vom 24.02.2023 für das Anwendungsgebiet (AWG) „Tecentriq als Monotherapie ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben.“ zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit der PD-L1-Expression bestimmt (3). Daraus ergibt sich:

- Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der TC
- Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC.

Für das vorliegende Dossier ergeben sich daher folgende Teilpopulationen:

- Zulassungspopulation A:

Die **Zulassungspopulation A** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50%**, die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen** (> 80 Jahre oder ECOG-PS von 3 oder ECOG-PS von 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder \geq 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten; relevante Komorbiditäten (vgl. 5.1 der Fachinformation zu Atezolizumab)) und die keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen.

- Zulassungspopulation B:

Die **Zulassungspopulation B** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression <50% und unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus**, die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen** (> 80 Jahre oder ECOG-PS von 3 oder ECOG-PS von 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder \geq 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten; relevante

Komorbiditäten (vgl. 5.1 der Fachinformation zu Atezolizumab)) und die keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen.

Für die Zulassungspopulation A konnte keine geeignete Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden, deshalb wird auf die Darstellung der Ergebnisse für diese Teilpopulation der Studie IPSOS verzichtet.

Für die Zulassungspopulation B (Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus, die den Kriterien der Uneignung für Platin aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen) erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens basierend auf den Daten aus der RCT IPSOS, in welcher Atezolizumab mit Vinorelbin oder Gemcitabin verglichen wird, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte. Die vom G-BA festgelegte ZVT wurde dabei adäquat umgesetzt.

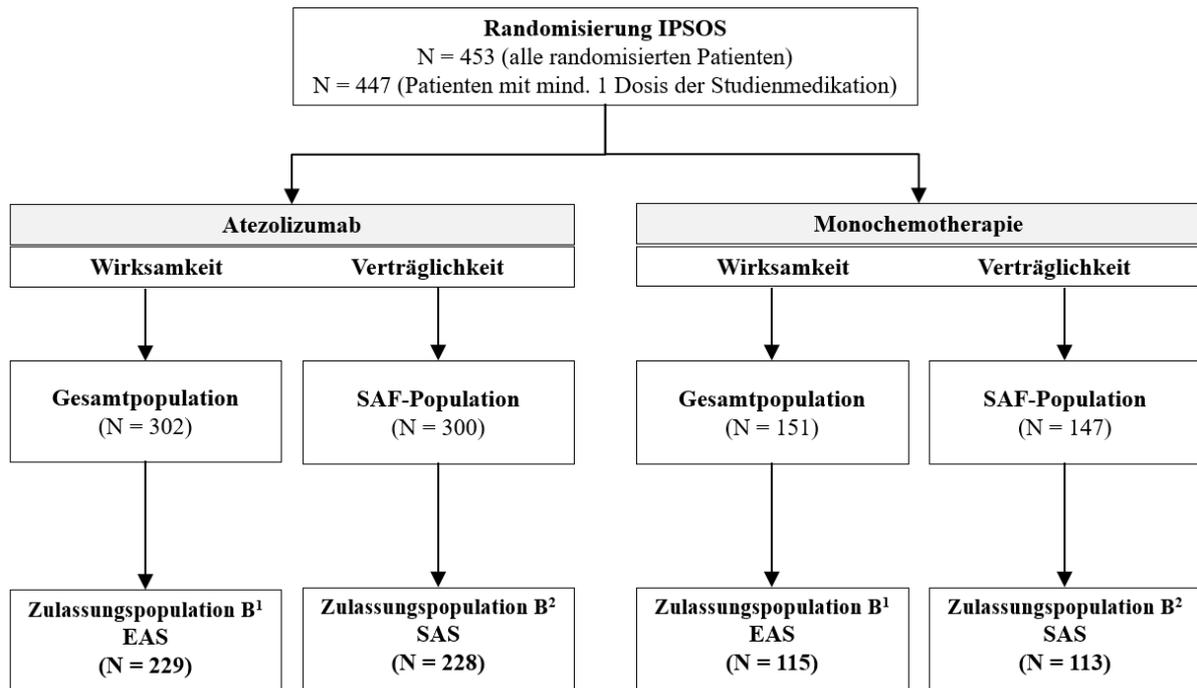
Folgende Analysepopulationen wurden für die Studie IPSOS im Protokoll definiert:

Die Gesamtpopulation der Studie IPSOS umfasste alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob die Patienten die zugewiesene Behandlung tatsächlich erhalten hatten.

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Atezolizumab im Verumarm bzw. Vinorelbin oder Gemcitabin im Vergleichsarm erhalten hatten, herangezogen (SAF-Population).

Folgende Analysepopulationen für die Zulassungspopulation B werden im vorliegenden Dossier berichtet:

- Zulassungspopulation B – EAS (alle randomisierten Patienten der Studie IPSOS, die den Auswahlkriterien unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen, mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus)
 - Atezolizumab N = 229
 - Chemotherapie N = 115
- Zulassungspopulation B – SAS (alle randomisierten Patienten der Studie IPSOS, die den Auswahlkriterien unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen und die mindestens eine Dosis Atezolizumab im Verumarm bzw. Vinorelbin oder Gemcitabin im Vergleichsarm erhalten hatten, mit einer PD-L1- Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus)
 - Atezolizumab N = 228
 - Chemotherapie N = 113



¹ alle randomisierten Patienten der Studie IPSOS, die den Auswahlkriterien unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen, mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus

² alle randomisierten Patienten der Studie IPSOS, die den Auswahlkriterien unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen und die mindestens eine Dosis Atezolizumab im Verumarm bzw. Vinorelbin oder Gemcitabin im Vergleichsarm erhalten hatten, mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus

Abbildung 1:Übersicht über die Analysepopulationen

Patientencharakteristika

Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika wurden in der Studie IPSOS erhoben:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnizität
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht zu Studienbeginn
- ECOG-PS
- Raucherstatus

2) Krankheitscharakteristika

- Histologie per eCRF
- Krankheitsstadium bei Erstdiagnose
- Krankheitsstadium bei Studieneinschluss
- Lokalisation der Metastasen bei Studieneinschluss
- Anzahl der Metastasen bei Studieneinschluss
- EGFR-Mutation
- ALK-Translokation
- Summe des längsten Tumordurchmessers zu Studienbeginn
- Anzahl Komorbiditäten
- Anzahl Komorbiditäten (nach Kategorie)
- Laktatdehydrogenase zu Studienbeginn

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen Verfo des G-BA (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der Verfo des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (4).

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

- Mortalität
 - OS inkl. OS-Raten
- Morbidität
 - PFS
 - Tumoransprechen (ORR und DOR)

- Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30
- Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13
- Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Spezifische Verträglichkeit

Mortalität: Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien der Zulassungsbehörden für onkologische Studien (Definition EMA und Food and Drug Administration [FDA]) (11, 12). Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war der primäre Endpunkt in der Studie IPSOS. Eine Verlängerung des Lebens des Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen NSCLC ohne Perspektive auf Heilung. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieses Endpunkts führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird (11–13). Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer (HR, Hazard Ratio) als auch das mediane Überleben in Monaten dargestellt. Zusätzlich werden auch die 2-Jahres OS-Raten berichtet.

Morbidität: Progressionsfreies Überleben, Prüfarzt-basiert

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Eine Krankheitsprogression wird durch den Prüfarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien in der gültigen Version 1.1 bestimmt (14). Das PFS war ein sekundärer Endpunkt der Studie.

Die EMA bewertet ein verlängertes progressionsfreies Überleben als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (12). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) betrachtet das progressionsfreie Überleben als einen patientenrelevanten Endpunkt, der bei der Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (15). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass progressionsfreies Überleben zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (16). Damit wird die Patientenrelevanz von progressionsfreiem Überleben auch aus Patientenperspektive bestätigt (17).

Morbidität: Tumoransprechen, Prüfarzt-basiert

Das durch den Prüfarzt bestimmte Tumoransprechen wurde als bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) erhoben. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar.

Die objektive Ansprechrate umfasst Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (CR, Complete response) oder partielles Tumoransprechen (PR, Partial response) erreicht haben. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST-Kriterien v1.1 (14). Da der Erhebung des Tumoransprechens die Messung der Veränderung der Tumorlast zugrunde liegt, wird über diesen Endpunkt die direkte Wirksamkeit der zu bewertenden Intervention ermittelt (11). Die Erhebung der objektiven Ansprechrate zur Beurteilung des Tumoransprechens ist in der Onkologie ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen (14, 18). Auch die FDA akzeptiert die objektive Ansprechrate als validen Wirksamkeitsendpunkt und zieht diesen zur Erteilung der Zulassung heran (11, 19).

Die DOR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Sie ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Messung eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) und einer Krankheitsprogression mittels RECIST v1.1 oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die Ansprechrate abgebildet werden, einen positiven Einfluss auf die Symptomatik ausüben (20–22). Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen (auch beim Lungenkarzinom) oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dieser kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von Patienten als positiv empfunden (23).

Für Roche stellen das Tumoransprechen sowie die Dauer des Tumoransprechens zwei eigenständige, patientenrelevante Endpunkte für (krankheitsbedingte) Morbidität dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus (24–27).

Die DGHO sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode der Messung des Krankheitsverlaufs (15, 28, 29). Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien stellt für die DGHO einen relevanten Grund für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung dar (30).

Morbidität: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Krebserkrankung, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten (31, 32). Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst neben

der symptomatischen Morbidität, die bei Krebspatienten auftritt, auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er beinhaltet insgesamt 30 Fragen in Form von Multi-Item-Skalen wie auch Einzel-Items, die separat ausgewertet werden und in folgende Module untergliedert sind (31–33):

- 1) Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (zwei Items)
- 2) Fünf Funktionsskalen: körperliche Funktion (fünf Items), kognitive Funktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), soziale Funktion (zwei Items), Rollenfunktion (zwei Items)
- 3) Drei Symptomskalen: Fatigue (Erschöpfung, drei Items), Schmerz (zwei Items), Übelkeit (Nausea) und Erbrechen (Vomiting, zwei Items)
- 4) Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö (Durchfall) und finanzielle Schwierigkeiten

Die Items unter Punkt 1) und Punkt 2) werden zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, die Items unter den Punkten 3) und 4) für die Symptomatik (ausgenommen das Item finanzielle Schwierigkeiten; hierbei handelt es sich nicht um ein klinisches Symptom).

Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen unter Punkt 1) eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen unter Punkt 2) eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome (33). Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die MID (Minimal important difference), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (34). Zu den Erhebungszeitpunkten siehe die entsprechenden Tabellen zur Operationalisierung.

Morbidität: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-LC13 ist ebenfalls ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung von Symptomen, speziell bei Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen (35). Er besteht sowohl aus einer Multi-Item-Skala für Dyspnoe und Schmerz (jeweils in der Brust, in Arm oder Schulter, oder an anderen Stellen) als auch den Einzel-Items zum Erheben der Intensität von Husten bzw. Bluthusten, peripherer Neuropathie, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Alopezie. Er umfasst damit die typischen mit Lungenkrebs assoziierten Symptome und möglicherweise auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen. Die Erhebung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in der Indikation NSCLC ist etablierte Praxis (36, 37).

Mit Ausnahme des Items zur Angabe der Schmerzmedikation, bei welchem eine dichotome Antwortmöglichkeit vorgegeben wird („ja“ oder „nein“), liegt allen Items eine kategoriale 4-Punkt-Skala zugrunde. Zur vereinfachten Darstellung werden wie beim EORTC QLQ-C30

alle Item-Scores linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einer höheren Intensität der Symptome entsprechen. Da der EORTC QLQ-LC13 auf dem EORTC QLQ-C30 basiert, erfolgt die Auswertung analog zu diesem. Wie für den EORTC QLQ-C30 wird eine MID von 10 Punkten (auf der 0 bis 100 Skala) als klinisch relevant angesehen und ausgewertet (34, 38, 39).

Durch das Fortschreiten der Erkrankung, kommt auch der Verschlechterung der Symptomatik eine bedeutende Rolle zu, insbesondere in einem palliativen Setting wie dem metastasierten NSCLC. Metastasen des NSCLC treten vor allem in der Leber, in Gehirn und Rückenmark, den Nebennieren und in den Knochen auf (40). Solche Metastasen können ein breites Spektrum an Symptomen verursachen. Dieses umfasst unter anderem Knochenschädigungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfälle, Lähmungen und Wesensveränderungen (41, 42). Symptome wie Schmerzen, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit können auch ein Resultat der Metastasen sein. Fatigue und Schlaflosigkeit können auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung oder die psychische Reaktion darauf widerspiegeln (43). Die gastrointestinale Symptomatik, die sich durch Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Verstopfung zeigen kann, kann sowohl Ausdruck einer therapiebedingten Symptomatik im Rahmen der onkologischen Therapie als auch einer Begleitmedikation wie beispielsweise einer Schmerzmedikation sein. Das Erfassen entsprechender Symptome ist daher ein wichtiges Instrument zur Einschätzung einer durch die Therapie erreichten Kontrolle der Symptomatik als auch zur Erhebung von therapie- oder Erkrankungs-bedingten Beeinträchtigungen.

Beide Fragebögen sowie die MID von 10 Punkten wurden bereits in anderen frühen Nutzenbewertungen beim NSCLC akzeptiert (39, 44–47). Zu den Erhebungszeitpunkten siehe die entsprechenden Tabellen zur Operationalisierung.

Morbidität: Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die Morbidität wurde zudem mittels der EQ-5D VAS, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben, erhoben (48).

Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches den klinischen Verlauf der Erkrankung und das Gesamtüberleben widerspiegelt (49–51) und daher in onkologischen Studien oft zum Einsatz kommt (52). Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die Veränderung des Gesundheitszustands stellt gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV einen patientenrelevanten Therapieeffekt dar (6). Das zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und wurde bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert (53–56). Veränderungen des subjektiven Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte wurden als klinisch relevant betrachtet (7). Zu den Erhebungszeitpunkten siehe die entsprechenden Tabellen zur Operationalisierung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an (13). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert (29) und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden (57, 58).

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde bereits zuvor vorgestellt. Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (zwei Items) sowie die fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion (fünf Items), kognitive Funktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), soziale Funktion (zwei Items) und Rollenfunktion (zwei Items)) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde häufig in onkologischen Studien angewandt (59) und ist hierfür validiert (60). Er wurde auch in mehreren Studien in der Indikation NSCLC (60, 61) sowie in anderen onkologischen Indikationen (62–64) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität genutzt. Das Scoring des EORTC QLQ-C30 erfolgt hierbei wie bei der Erfassung der Symptomatik, nach dem gültigen Scoring-Manual (33). Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (34). Die einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre entsprechende Bewertung sind bereits im Abschnitt zur Symptomatik (Morbidity) dargestellt. Der Fragebogen sowie die MID von 10 Punkten wurde bereits in anderen frühen Nutzenbewertungen beim NSCLC vom G-BA akzeptiert (53–55). Zu den Erhebungszeitpunkten siehe die entsprechenden Tabellen zur Operationalisierung.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 25.0) kodiert (65). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß CTCAE des NCI, Version 4.0 (66), dargestellt. Laut Studienprotokoll sollen Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden. In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die von den Patienten nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar. Zudem sollen die Häufigkeit und Schwere der UE sowie deren Behandelbarkeit im Kontext der Krankheitssituation bewertet werden.

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Analysen ab:

- Patienten mit (jeglichem) UE

- Patienten mit UE Grad ≥ 3
 - Patienten mit UE Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 4
 - Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE

Die spezifische Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit AESI

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (67). Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz essenziell ist.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Tumorhistologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein) in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Aufgrund der Einschränkung der im Dossier berichteten Analysepopulation auf Patienten deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $< 50\%$ der Tumorzellen oder einen unbekanntem Expressionsstatus aufweisen entfällt der PD-L1-Expressionsstatus als Stratifikationsfaktor. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer

berechnet und dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen.

Die Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden. Im Studienbericht wurde die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten bestätigten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala verwendet, während für die Analysen im vorliegenden Dossier die unbestätigte Verschlechterung betrachtet wird.

Die 2-Jahres OS-Raten wurden anhand der 2-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens berechnet. 95 % Konfidenzintervalle (KI) wurden anhand der Normalapproximation berechnet, der p-Wert wurde anhand des Z-Test basierend auf der Log-Transformation der Raten berechnet.

Analyse binärer Endpunkte

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

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

Analyse patientenberichteter Endpunkte

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

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsrmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet. Die Verträglichkeitsendpunkte wurden mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Eine Adjustierung erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wurde. Demgegenüber zählt der Studienbericht jedes Ereignis grundsätzlich nur in der höchsten Schwereklasse.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens PROC PHREG durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Subgruppenkategorien wie „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ 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.

⁵ 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.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

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

Analyse metrisch skaliertter Endpunkte

Die mittlere Veränderung der Scores wurde über die Zeit mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) untersucht. Für diese Analyse wurden alle Visiten bis zur ersten Visite nach Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder inakzeptabler Toxizität, sowie die Follow-Up Visiten in Betracht gezogen. Um die Konvergenz der Modelle sicher zu stellen, wurden für die stratifizierte Analyse die Veränderungen ab Baseline bis zum Zeitpunkt „Woche 48“ (Week 48) eingeschlossen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur PROC MIXED durchgeführt. Eine weitere Darstellung der mittleren Veränderung der Scores über die Zeit erfolgte anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots). Abgebildet wurde dabei der mittlere Score (mitsamt 95 % Konfidenzintervall) der Patienten, die an der entsprechenden Visite einen Wert haben. Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen im Abschnitt „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit beziehen sich auf alle UE, UE der NCI CTCAE-Grade 3, 4 und 5, Grad ≥ 3 , SUE sowie zum Therapieabbruch aufgrund von UE.

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

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

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffekts von Atezolizumab im Vergleich zur ZVT zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß der aufgeführten Merkmale analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Als Subgruppenmerkmale werden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und

krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen „Alter bei Randomisierung“, „Geschlecht per Electronic case report form (eCRF)“, „geografische Region“ und „Krankheitsstadium per eCRF“ auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Es ergeben sich folgende Subgruppen für die Zulassungspopulation B der Studie IPSOS:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (Europa und Naher Osten, Nordamerika, Zentral- und Südamerika, Asien-Pazifik)
- ECOG-PS (0 und 1 kombiniert, 2, 3)
- Ethnische Zugehörigkeit/Ethnizität (kaukasisch, asiatisch, andere, unbekannt)
- Raucherstatus (niemals, aktuell, ehemalig)
- Tumorhistologie per eCRF (plattenepithelial, nicht-plattenepithelial)
- Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF zu Studienbeginn (ja, nein, fehlend)
- Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF zu Studienbeginn (ja, nein)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (< 3, ≥ 3)
- Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline (< Median, ≥ Median)
- PD-L1 Status nach SP263 (TC < 50 %, unbekannt)

SGB V Subgruppen

Alter

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 75 Jahren. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung älterer Patienten (68, 69). Dies insbesondere, da das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC in Deutschland im Jahr 2018 bei etwa 70 Jahren lag (70). Insgesamt nimmt zudem der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation zu. Diese Altersgruppe hat aufgrund eines höheren Anteils an Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikationen und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen, ein höheres

Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die in jüngeren Patientengruppen nicht oder in anderer Häufigkeit beobachtet werden. Für den Faktor Alter wird die Subgruppe mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „< 75 Jahre“ und „≥ 75 Jahre“. Alter ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS. Auch nach SGB V stellt diese Altersunterscheidung einen relevanten Subgruppenfaktor im Hinblick auf den Aspekt Verträglichkeit dar (6).

Geschlecht

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht „männlich“ oder „weiblich“. Nach SGB V ist die geschlechtsspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit (6).

Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)

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

- Es liegen Mortalitätsstudien in der Onkologie vor, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (71).
- Zentrumseffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (71).
- Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, so dass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (71).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (71). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein Pooling von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (71). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind (71). Im vorliegenden

Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region „Europa und Naher Osten“, „Nordamerika“, „Zentral- und Südamerika“ sowie „Asien-Pazifik“ durchgeführt. Da ausschließlich kleine Zentren mit weniger als zehn Patienten in mindestens einem Studienarm beteiligt sind wurde eine Regionsdefinition gewählt, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-6: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IPSOS, Zulassungspopulation B – EAS, in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patienten in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patienten in beiden Armen“

Kategorie	Zentrum			Länder			Regionen		
	Patienten je Arm	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%
< 10	78	100	100	19	82,6	58,1	1	25,0	4,4
≥ 10	0	n. b.	n. b.	4	17,4	41,9	3	75,0	95,6
Gesamt	78	100	100	23	100	100	4	100	100

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

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede treffen zu können. Erst auf der Ebene „Länder“ hat ein größerer Anteil der Einheiten (d. h. Länder) mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm eingeschlossen. Ein Pooling unter der Ebene von Ländern ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenanzahl mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-6).

Die Studie IPSOS wurde weltweit in den Regionen Europa und Naher Osten, Nordamerika, Zentral- und Südamerika sowie Asien-Pazifik durchgeführt. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

Ethnische Zugehörigkeit

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist ethnische Zugehörigkeit bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (72, 73).

Auch können sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch aus Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten unterscheiden. Für den Faktor ethnische Zugehörigkeit wird die Subgruppe mit folgenden vier Kategorien ausgewertet: „kaukasisch“, „asiatisch“, „andere“ und „unbekannt“. Ethnische Zugehörigkeit ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS.

ECOG-PS

Der ECOG-PS beschreibt die symptombezogene Einschränkung der körperlichen Aktivität und der Fähigkeit zur Selbstversorgung bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Beim Lungenkarzinom gilt der ECOG-PS darüber hinaus als prognostischer Faktor (74–78). Die Studie IPSOS schloss gezielt Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 ein, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Patienten ab einem Alter von mindestens 70 Jahren mit einem ECOG-PS von 0-1 konnten nur eingeschlossen werden, wenn sie durch den Prüfarzt aufgrund von erheblichen Komorbiditäten oder Kontraindikationen als Platin-ungeeignet beurteilt wurden. ECOG-PS 0-Patienten zeigen keine oder nur geringe Krankheitszeichen und sind ohne Einschränkungen körperlich normal aktiv. Patienten mit ECOG-PS 1 zeigen leichte Einschränkungen ihrer körperlichen Aktivitäten durch Krankheitszeichen, können aber leichtere Arbeiten bewältigen und zum Beispiel auch ambulant therapiert werden. ECOG-PS 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig, aber mehr als 50 % der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind. Patienten mit ECOG-PS 3 sind nur begrenzt zur Selbstversorgung befähigt und zu 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Sessel gebunden (79). Für den Faktor Krankheitsschwere wird die Subgruppe ECOG-PS mit folgenden drei Kategorien ausgewertet: „0 und 1 kombiniert“, „2“ und „3“. ECOG-PS ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS.

Raucherstatus

Rauchen ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkrebs. Der Raucherstatus gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren für das NSCLC. Er wird im Rahmen der Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom erhoben (80–83). Eine europäische Studie aus dem Jahr 2001 zeigte für aktiv Zigaretten rauchende Männer ein 24-fach höheres Risiko an Lungenkrebs zu erkranken als für Männer, die ihr Leben lang Nichtraucher waren. Ehemalige Raucher hatten der Untersuchung zufolge ein 7,5-fach höheres Risiko (84). Gemäß der oben dargestellten Risiko-Struktur wurden die Patienten in der Studie IPSOS vordefiniert unterteilt in „niemals“, „aktuell“ und „ehemalig“. Der Raucherstatus ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS.

Tumorhistologie per eCRF

Tumorhistologie war ein präspezifizierter Stratifizierungsfaktor. Gemäß deutscher und internationaler Leitlinien wird das NSCLC gemäß der vorliegenden Histologie klassifiziert (80–83). Dies ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Vorgehensweisen und auch in prognostischer Hinsicht relevant (83). Die Subgruppe Tumorhistologie wurde mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „platteneithelial“ und „nicht-platteneithelial“. Die Tumorhistologie ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS.

Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF zu Studienbeginn

Das Vorliegen von Hirnmetastasen per IxRS war ein präspezifizierter Stratifizierungsfaktor der Studie IPSOS. Ca. 20 % bis 40 % der Patienten mit NSCLC entwickeln Hirnmetastasen (80). Das Vorhandensein von ZNS-Metastasen verschlechtert die ungünstige Prognose der Patienten noch weiter und kann gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben (85). Die Subgruppe Vorliegen von Hirnmetastasen wurde mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „ja“, „nein“. Zusätzlich wurde die Kategorie „fehlend“ aufgenommen, um alle Patienten darzustellen. Das Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS.

Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF zu Studienbeginn

Etwa 14 % der Patienten zeigen in der palliativen Erstlinientherapie Lebermetastasen. NSCLC-Patienten mit Lebermetastasen haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne hepatische Metastasen (86). Die Subgruppe Vorliegen von Lebermetastasen wurde mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „ja“ und „nein“. Das Vorliegen von Lebermetastasen zu Studienbeginn ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS.

Anzahl der Organe mit Metastasen

Die Anzahl der Organe mit Metastasen (< 3 , ≥ 3) war eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS. Für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Immuncheckpoint-Inhibitoren könnte die Tumormetastasenlast in Form der Anzahl der vor Therapiebeginn vorliegenden Metastasen eine prognostische Bedeutung haben. Hinsichtlich OS bzw. PFS gibt es dazu Hinweise aus kleinen unizentrischen, retrospektiven Untersuchungen (87, 88).

Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zu Baseline

Die Summe der Durchmesser der Zielläsionen zu Baseline/ zu Studienbeginn war eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte OS und PFS. Die Größe der Zielläsionen wird bei verschiedenen Tumoren z.B. beim malignen Melanom als prognostischer und prädiktiver Marker für die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren diskutiert (89). Auch für die Behandlung von Patienten mit NSCLC liegen Daten aus einer kleineren retrospektiven Studie vor, die einen Zusammenhang zwischen Tumormetastasenlast zu Baseline und der Effektivität einer Immuncheckpoint-Inhibition postuliert (90).

PD-L1 Status nach SP263

Da die Therapie mit PD-1-/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren heute Standard in der Erstlinientherapie des NSCLC ist und verschiedene Studien eine Assoziation zwischen der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und/oder den Tumor infiltrierenden Immunzellen und dem Ansprechen auf PD-1-/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren gefunden haben (91–93), ist die immunhistochemische Testung der PD-L1-Expression beim metastasierten NSCLC im Rahmen der Primärdiagnostik heute Standard. Für die Testung stehen verschiedene validierte Testassays zur Verfügung (SP142, SP263, 22C3). In der Studie IPSOS wurde der PD-L1-Assay

SP142 für die Stratifikation nach PD-L1-Expressionsstatus verwendet. Für die PD-L1-Subgruppen wurde das OS und das PFS beurteilt durch den Prüfarzt (ab Protokollversion 5) nach Testergebnis des SP263-Assays ausgewertet, um der Entwicklung der Anwendung der PD-L1-Assays und der Evidenzlage zu entsprechen. Daher wurden in der Studie IPSOS Subgruppen nach SP142 und nach SP263 mit unterschiedlicher PD-L1-Expression präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier sind für die Zulassungspopulation B nur die Auswertungen der Subgruppen nach SP263 mit den Trennpunkten „TC < 50 %“ und „unbekannt“ relevant.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

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

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

ad a)

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

ad b)

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

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

IPSOS	Wirksamkeit	PRO ^b	Verträglichkeit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	4	25	7	36
Anzahl der Subgruppen	12	12	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	48	300	28	376
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	34	191	21	246
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	1,7	9,6	1,1	12,3

a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht

IPSOS	Wirksamkeit	PRO ^b	Verträglichkeit	Insgesamt
<p>ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.</p> <p>b: Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht berücksichtigt, da es auch nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen wird.</p> <p>PRO: Patient-reported outcome (Patientenberichteter Endpunkt)</p>				

Damit ergeben sich insgesamt 246 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit ($\alpha = 0,05$ [zweiseitig] und $k =$ Anzahl der Vergleiche) einem Niveau von mehr als 99,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

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

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

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

Die überzufälligen häufigen Interaktionen können in vielen Fällen durch medizinisch-biologische Zusammenhänge erklärt werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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

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

¹⁴ 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

¹⁵ 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.*

Da für die Zulassungspopulation A keine relevante Studie für einen direkten Vergleich identifiziert werden konnte, wurde eine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Es konnten keine relevanten Studien für die Beantwortung der Fragestellung der Zulassungspopulation A identifiziert werden. In die entsprechenden Abschnitte wird „nicht zutreffend“ eingetragen.

Für die Zulassungspopulation B liegt mit den Ergebnissen der RCT IPSOS ein direkter Vergleich von Atezolizumab gegenüber der ZVT vor, somit wird für Zulassungspopulation B auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Daten-schnitt	Therapiearme
IPSOS MO29872 NCT03191786 EudraCT: 2015-004105-16	ja	ja	abgeschlossen	Beginn: 09/2017 Ende: 10/2023	<u>Arm A:</u> Atezolizumab <u>Arm B:</u> Vinorelbin oder Gemcitabin
IMscin002 MO43576 NCT05171777 EudraCT: 2021-004067-28	nein	ja	laufend	Beginn: 04/2022 Geplant bis: 09/2024	Arm A: Atezolizumab i.v. Arm B: Atezolizumab s.c. Nach 4 Zyklen Wechsel von i.v. auf s.c. und umgekehrt.
GO40290 NCT03563716 EudraCT: 2018-000280-81 Cityscape	nein	ja	laufend	Beginn: 08/2018 Geplant bis: 03/2025	<u>Arm A:</u> Placebo + Atezolizumab <u>Arm B:</u> MTIG7192A (Tiragolumab) + Atezolizumab
Morpheus-Lung BO39610 NCT03337698 EudraCT: 2017-001267-21	nein	ja	laufend	Beginn: 01/2018 Geplant bis: 11/2026	<u>Stadium 1, Kohorte 1:</u> <u>Arm A:</u> Atezolizumab <u>Arm B:</u> Atezolizumab + Cobimetinib <u>Arm C:</u> Atezolizumab + RO6958688 <u>Stadium 1, Kohorte 2:</u>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<u>Arm A:</u> Docetaxel <u>Arm B:</u> Atezolizumab + Cobimetinib <u>Arm C:</u> Atezolizumab + CPI-444 <u>Arm D:</u> Atezolizumab + RO6958688 <u>Arm E:</u> Atezolizumab + Ipatasertib <u>Arm F:</u> Atezolizumab + Docetaxel <u>Arm G:</u> Atezolizumab + Bevacizumab <u>Arm H:</u> Atezolizumab + Sacituzumab Govitecan <u>Arm I:</u> Atezolizumab + Bevacizumab + Radiotherapie <u>Stadium 2, Kohorte 1:</u> <u>Arm A:</u> Atezolizumab + Pemetrexed + Carboplatin <u>Arm B:</u> Atezolizumab + Gemcitabin + Carboplatin <u>Stadium 2, Kohorte 2:</u> <u>Arm A:</u> Atezolizumab + RO6958688 <u>Arm B:</u> Atezolizumab + Docetaxel <u>Arm C:</u> Atezolizumab + Linagliptin
SKYSCRAPER-01 GO41717 NCT04294810 EudraCT: 2019-002925-31	nein	ja	laufend	Beginn: 03/2020 Geplant bis: 02/2025	<u>Arm A:</u> Tiragolumab + Atezolizumab + <u>Arm B:</u> Placebo + Atezolizumab
INTEGRATE NCT04563338	nein	nein**	laufend	Beginn: 12/2020 Geplant bis:	<u>Arm A (Leberkrebs)</u> Atezolizumab + Bevacizumab <u>Arm B (Lungenkrebs)</u>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				07/2025	Atezolizumab + Bevacizumab <u>Arm C (Lungenkrebs)</u> Atezolizumab
ORIGAMA MO42720 NCT05694013	nein	ja	abgebrochen	Beginn 02/2023 Ende: 07/2024	<u>Kohorte A:</u> Arm A: DPMM + Atezolizumab i.v. Arm B: Atezolizumab i.v. <u>Kohorte B:</u> Atezolizumab s.c.
IMScin001 BP40657 NCT03735121 EudraCt: 2018-002328-18	nein	ja	laufend	Beginn 12/2018 Geplant bis: 12/2024	<u>Part 2 (RCT):</u> <u>Arm A:</u> <u>Atezolizumab s.c.</u> <u>Arm B:</u> <u>Atezolizumab i.v.</u>
*finanziell beteiligt.					

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

Die Informationen in Tabelle 4-8 haben den Stand zum 13.08.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMscin002 MO43576 NCT05171777	Falsche ZVT
GO40290 NCT03563716 EudraCT: 2018-000280-81 Cityscape	Falsche ZVT
Morpheus-Lung BO39610 NCT03337698 EudraCT: 2017-001267-21	Falsche ZVT
SKYSCRAPER-01 GO41717 NCT04294810 EudraCT: 2019-002925-31	Falsche ZVT
INTEGRATE NCT04563338	Falsche ZVT
ORIGAMA MO42720 NCT05694013	Falsche ZVT
IMScin001 BP40657 NCT03735121 EudraCT: 2018-002328-18	Falsche ZVT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

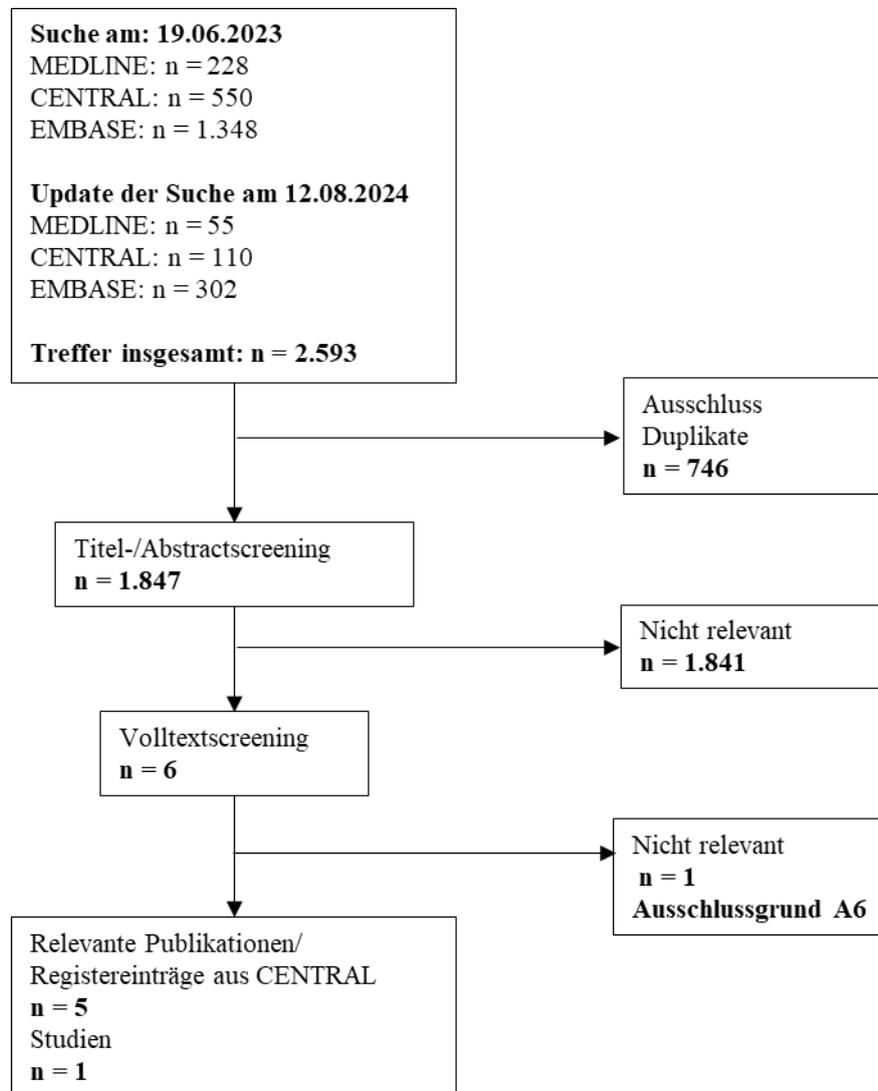


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit Atezolizumab als Monotherapie im Anwendungsgebiet wurde am 19.06.2023 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Ein Update der Suche erfolgte am 12.08.2024. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 2.593 Treffer. Nach Ausschluss von 746 Duplikaten wurden die verbliebenen 1.847 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abschnitt 4.2.3.5) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden.

Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuften Dokumente wurden 6 Artikel anhand der Volltexte beurteilt und 5 davon als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Registereinträge/Publikation & Erratum der für die Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation B als relevant bewerteten Studie IPSOS (94–98).

Für die Zulassungspopulation A konnte keine geeignete Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden.

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

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)
IPSOS	Clinicaltrials.gov: (99) EU-CTR: (100)	ja	ja	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.				

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

Die Informationen in der Tabelle 4-10 haben den Stand zum 13.08.2024.

Die Recherche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov und EU-CTR wurde am 13.08.2024 durchgeführt.

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie für die Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation B identifiziert werden (99, 100). Dabei handelt es sich um die Zulassungsstudie IPSOS.

Über das Suchportal der EMA oder über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 19.08.2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

Für die Zulassungspopulation A konnte im Rahmen der Studienregistersuche keine geeignete Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-11 haben den Stand zum 19.08.2024.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA am 19.08.2024 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie IPSOS.

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 4-12: 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])
Fragestellung zur Zulassungspopulation A						
Für die Zulassungspopulation A (Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC) konnte keine geeignete Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden.						
Fragestellung zur Zulassungspopulation B						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n):						
IPSOS	Ja	Ja	nein	Ja (101)	Ja (94–96, 99, 100)	Ja (97, 98)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus						

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])
<p>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.</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.

Tabelle 4-13: 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
IPSOS	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch, international	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kommen) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC in der ersten Therapielinie, die als Platin-ungeeignet beurteilt wurden*	<u>Studienpopulation</u> Arm A: Atezolizumab (n = 302) Arm B: Monochemotherapie (Vinorelbin oder Gemcitabin) (n = 151) <u>Für Nutzenbewertung relevante Zulassungspopulation B-EAS:</u> Arm A: Atezolizumab (n = 229) Arm B: Monochemotherapie (Vinorelbin oder Gemcitabin) (n = 115)	Abgeschlossen Randomisierung erster Patient: 11. September 2017 OS-Interimsanalyse vom 15. Mai 2020 Finale Datenanalyse vom 30. April 2022 (finale OS-Analyse)	Beginn: 11. September 2017 Ende: 25.10.2023 85 Zentren in 23 Ländern: <u>Europa und Mittlerer Osten:</u> Spanien 48 Patienten (9 Zentren), Großbritannien 47 (7), Deutschland 42 (8), Polen 40 (2), Italien 30 (3), Schweiz 11 (3), Belgien 9 (4), Kasachstan 8 (2), Rumänien 6 (3), Bulgarien 6 (2), Tschechische Republik 4 (1), Irland 4 (2), Portugal 4 (2), Dänemark 3 (1), Slowakei 3 (2). <u>Asien-Pazifik:</u> China 55 Patienten (7 Zentren), Indien 38 (7), Vietnam 15 (2). <u>Zentral- und Südamerika:</u> Brasilien 20 Patienten (3 Zentren), Kolumbien 18 (4), Mexiko 16 (3), Argentinien 7 (3).	Primärer Endpunkt: OS Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - OS-Raten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten - ORR (Prüfarzt-beurteilt gemäß RECIST v1.1) - PFS (Prüfarzt-beurteilt gemäß RECIST v1.1) - DOR (Prüfarzt-beurteilt gemäß RECIST v1.1) - OS und PFS (Prüfarzt-beurteilt) bei Patienten mit PD-L1-Expression, bestimmt anhand des SP263-Assays PRO <ul style="list-style-type: none"> - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-LC13 Verträglichkeits-Endpunkte

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>Nord-Amerika:</u> Kanada 19 Patienten (5 Zentren)</p>	<p>Exploratorische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR, PFS und DOR (Prüfarzt-beurteilt gemäß modified RECIST) - DCR (Prüfarzt-beurteilt gemäß RECIST v1.1) - EQ-5D-5L
<p>* Es konnten ausschließlich Patienten eingeschlossen werden, die keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen und die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes (ECOG-PS 2 bis 3) oder ihres höheren Alters (≥ 70 Jahre) entweder in Kombination mit erheblichen Komorbiditäten oder aufgrund von Kontraindikationen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie, durch den Prüfarzt als Platin-ungeeignet beurteilt wurden.</p>						

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

Studie	Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
IPSOS	<p>Behandlung in 21-tägigen Zyklen Tag 1 Atezolizumab 1.200 mg i.v.</p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, der Entscheidung des Patienten oder des Arztes, die Behandlung abzubrechen, oder dem Tod.</p>	<p>Monochemotherapie nach Wahl des Prüfarztes:</p> <p><u>Vinorelbin i.v.:</u> in 21-tägigen Zyklen: Tag 1 und Tag 8 25-30 mg/m² <i>oder</i> in 28-tägigen Zyklen: Tag 1, Tag 8 und Tag 15 25-30 mg/m² <i>oder</i> <u>Vinorelbin p.o.:</u> in 21-tägigen Zyklen: Tag 1 und Tag 8 60-80 mg/m² <i>oder</i> in 28-tägigen Zyklen: Tag 1, Tag 8 und Tag 15 60-80 mg/m² <i>oder</i> <u>Gemcitabin:</u> in 21-tägigen Zyklen: Tag 1 und Tag 8 1.000-1.250 mg/m² <i>oder</i> in 28-tägigen Zyklen: Tag 1, Tag 8 und Tag 15 1.000-1.250 mg/m²</p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, der Entscheidung des Patienten oder des Arztes, die Behandlung abzubrechen, oder dem Tod.</p>	<p>Prämedikation für Atezolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht erforderlich* <p>Prämedikation für Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht erforderlich <p>Patienten im Atezolizumab-Arm konnten die Behandlung nach Krankheitsprogression unter folgenden Bedingungen fortsetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines klinischen Nutzens (d. h. keine symptomatische Verschlechterung, die nach Beurteilung durch den Prüfarzt anhand einer Gesamtbewertung radiologischer Daten, Biopsie-Ergebnissen (wenn verfügbar), dem klinischen Status und Laborwerten auf eine Krankheitsprogression hindeutete). • Kein Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. • Keine Verschlechterung des ECOG-PS, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen war. • Keine Tumorprogression an anatomisch kritischen Stellen (z. B. leptomeningeale Erkrankung), die nicht durch nach dem Protokoll zulässige medizinische Maßnahmen behandelbar waren. • Patienten, für die bereits zugelassene Therapien existierten, mussten sich schriftlich einverstanden erklären, dass diese Behandlungsoptionen zugunsten der Fortsetzung der Studienbehandlung zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nicht angewendet wurden.

Studie	Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
*Erlitten Patienten während Zyklus 1 eine infusionsbedingte Reaktion (IRR; Infusion-related reaction), konnte eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum oder mit Antipyretika/ Analgetika (z. B. Paracetamol) während der nachfolgenden Infusionen verabreicht werden.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Populationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

Studie IPSOS	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
Alter (in Jahren)		
n	229	115
Mittelwert (SD)	75,0 (7,9)	74,7 (7,5)
Median	76	76
Min – Max	47 - 94	52 - 89
Altersgruppen (Anzahl [%])		
n	229	115
18 - 64 Jahre	27 (11,8 %)	11 (9,6 %)
65 - 74 Jahre	74 (32,3 %)	38 (33,0 %)
75 - 84 Jahre	114 (49,8 %)	58 (50,4 %)
≥ 85 Jahre	14 (6,1 %)	8 (7,0 %)
Geschlecht (Anzahl [%])		
n	229	115
Männlich	165 (72,1 %)	77 (67,0 %)
Weiblich	64 (27,9 %)	38 (33,0 %)
Ethnizität (Anzahl [%])		
n	229	115
Spanisch oder lateinamerikanisch	33 (14,4 %)	18 (15,7 %)
Nicht-spanisch oder lateinamerikanisch	185 (80,8 %)	95 (82,6 %)
Nicht angegeben	7 (3,1 %)	2 (1,7 %)
Unbekannt	4 (1,7 %)	0

Studie IPSOS	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])		
n	229	115
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	8 (3,5 %)	7 (6,1 %)
Asiatisch	36 (15,7 %)	24 (20,9 %)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Kaukasisch	174 (76,0 %)	78 (67,8 %)
Andere	5 (2,2 %)	4 (3,5 %)
Unbekannt	4 (1,7 %)	1 (0,9 %)
Gewicht zu Studienbeginn (kg)		
n	229	115
Mittelwert (SD)	67,15 (15,94)	66,36 (16,40)
Median	66	65
Min - Max	31,0 - 130,7	35,0 - 128,5
ECOG-PS zu Studienbeginn (Anzahl [%])		
n	229	115
0	6 (2,6 %)	0
1	42 (18,3 %)	14 (12,2 %)
2	165 (72,1 %)	88 (76,5 %)
3	16 (7,0 %)	13 (11,3 %)
Raucherstatus (Anzahl [%])		
n	229	115
Niemals	27 (11,8 %)	11 (9,6 %)
Aktuell	46 (20,1 %)	23 (20,0 %)
Ehemalig	156 (68,1 %)	81 (70,4 %)
Histologie per eCRF (Anzahl [%])		
n	229	115
Plattenepithelial	106 (46,3 %)	51 (44,3 %)
Nicht-plattenepithelial	123 (53,7 %)	64 (55,7 %)
Adenokarzinom	111 (90,2 %)	60 (93,8 %)
Adenosquamös	4 (3,3 %)	0
Großzellig mit neuroendokriner Differenzierung	0	1 (1,6 %)
Gemischt (Kleinzellig nicht eingeschlossen)	1 (0,8 %)	0
NSCLC/NOS (not otherwise specified)	4 (3,3 %)	2 (3,1 %)
Schlecht differenziert	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)

Studie IPSOS	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (Anzahl [%])		
n	229	115
Stadium IA	10 (4,4 %)	2 (1,7 %)
Stadium IB	4 (1,7 %)	4 (3,5 %)
Stadium IIA	11 (4,8 %)	1 (0,9 %)
Stadium IIB	12 (5,2 %)	2 (1,7 %)
Stadium IIIA	12 (5,2 %)	10 (8,7 %)
Stadium IIIB	32 (14,0 %)	21 (18,3 %)
Stadium IV	136 (59,4 %)	71 (61,7 %)
Nicht bewertet	1 (0,4 %)	0
Unbekannt	11 (4,8 %)	4 (3,5 %)
Krankheitsstadium bei Studieneinschluss (Anzahl [%])		
n	229	115
Stadium IIIB	29 (12,7 %)	18 (15,7 %)
Stadium IV	200 (87,3 %)	97 (84,3 %)
Lokalisation der Metastasen bei Studieneinschluss (Anzahl [%])		
Nebenniere	31 (5,5 %)	15 (5,6 %)
Knochen	49 (8,7 %)	17 (6,4 %)
Gehirn	15 (2,7 %)	6 (2,2 %)
Leber	32 (5,7 %)	18 (6,7 %)
Lunge	157 (27,8 %)	73 (27,3 %)
Lymphknoten	133 (23,5 %)	68 (25,5 %)
Mediastinum	20 (3,5 %)	8 (3,0 %)
Brusthöhle	58 (10,3 %)	21 (7,9 %)
Perikardhöhle	11 (1,9 %)	4 (1,5 %)
Haut	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)
Brustkorb	3 (0,5 %)	2 (0,7 %)
Bronchus	0	1 (0,4 %)
Luftröhre	4 (0,7 %)	1 (0,4 %)
Bauchhöhle	5 (0,9 %)	4 (1,5 %)
Bauchdecke	1 (0,2 %)	0
Andere	18 (3,2 %)	12 (4,5 %)
Fehlend	27 (4,8 %)	16 (6,0 %)

Studie IPSOS	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
Anzahl der Metastasen bei Studieneinschluss (Anzahl [%])		
n	202	99
Mittelwert (SD)	2,7 (1,3)	2,5 (1,2)
Median	2	2
Min - Max	1 - 8	1 - 7
EGFR-Mutation (Anzahl [%])		
n	229	115
andere EGFR-Mutationen als L858R oder Exon 19- Deletionen	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)
Keine Mutation	205 (89,5 %)	98 (85,2 %)
Nicht erhoben	23 (10,0 %)	16 (13,9 %)
ALK-Translokation (Anzahl [%])		
n	229	115
Nein	203 (88,6 %)	97 (84,3 %)
Nicht auswertbar	3 (1,3 %)	1 (0,9 %)
Nicht erhoben	23 (10,0 %)	17 (14,8 %)
Summe des längsten Tumordurchmessers zu Studienbeginn (mm)		
n	229	115
Mittelwert (SD)	88,51 (48,05)	86,36 (49,43)
Median	80	80
Min - Max	10,0 - 317,0	13,0 - 290,0
Anzahl Komorbiditäten		
n	229	115
Mittelwert (SD)	7,1 (4,5)	6,7 (4,2)
Median	6	6
Min - Max	0 - 33	1 - 27
Anzahl Komorbiditäten (nach Kategorie) (Anzahl [%])		
n	229	115
0	2 (0,9 %)	0
1 - 3	55 (24,0 %)	26 (22,6 %)
> 3	172 (75,1 %)	89 (77,4 %)

Studie IPSOS	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
Laktatdehydrogenase zu Studienbeginn (Anzahl [%])		
n	226	113
Hoch	81 (35,8 %)	31 (27,4 %)
Normal	133 (58,8 %)	76 (67,3 %)
Niedrig	12 (5,3 %)	6 (5,3 %)

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.

IPSOS

Studiendesign

Die Studie IPSOS ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie zum direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kommen) oder rezidiertem oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, in der ersten palliativen Therapielinie. Es konnten ausschließlich Patienten eingeschlossen werden, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes (ECOG-PS 2 bis 3) oder ihres höheren Alters (≥ 70 Jahre) entweder in Kombination mit erheblichen Komorbiditäten oder aufgrund von Kontraindikationen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie, durch den Prüfarzt als Platin-ungeeignet beurteilt wurden. Patienten mit Nachweis einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Patienten durften vor Studienbeginn keine vorherige systemische Therapie des fortgeschrittenen oder rezidierten (Stadium IIIB [AJCC 7], nicht multimodal behandelbar) oder metastasierten (Stadium IV [AJCC 7]) NSCLC erhalten haben. Patienten wurden unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen, dieser sollte jedoch zu Studienbeginn erhoben werden.

Aufgrund der bekannten Toxizitäten im Zusammenhang mit einer Monochemotherapie bzw. dem allgemein sich stark unterscheidenden Verträglichkeitsprofil, der Applikationsart (teilweise p.o.) und dem Behandlungszyklus (teilweise 28 Tage) der Chemotherapien mit Vinorelbin oder Gemcitabin und Atezolizumab wurde die Studie im offenen Design durchgeführt. Ein Cross-over zwischen den Studienarmen war nicht erlaubt.

Zum Einschluss in die Studie wurden 843 Patienten gescreent, davon wurden 390 Patienten aufgrund der Angaben im IxRS ausgeschlossen. Die häufigsten Ausschlussgründe waren das Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien, das Zutreffen ein oder mehrerer Ausschlusskriterien, die Entscheidung des Patienten oder des Prüfarztes oder kein ausreichendes Material zur Bestimmung der PD-L1-Expression.

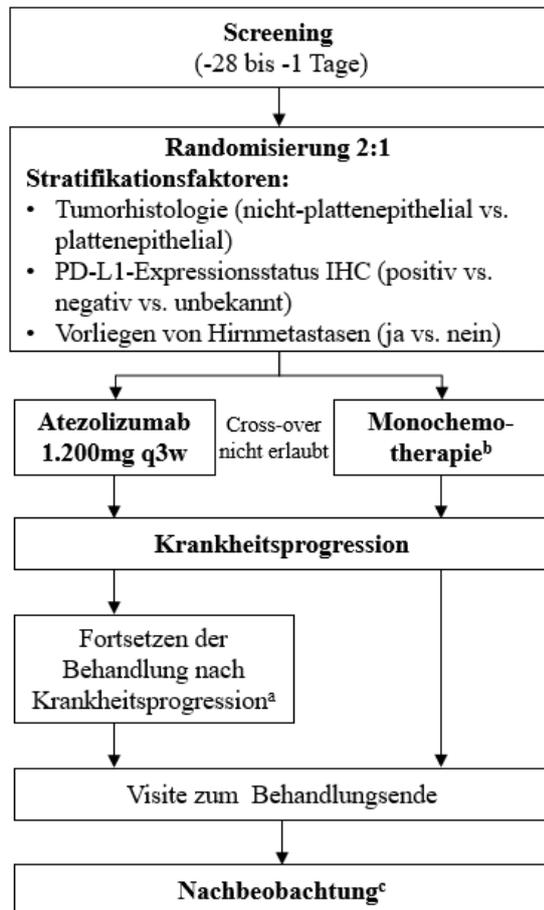
Insgesamt wurden 453 Patienten in 23 Ländern und 85 Studienzentren (darunter acht Zentren in Deutschland) in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Histologie (nicht-plattenepithelial/ plattenepithelial), PD-L1-Expressionsstatus (bestimmt mittels IHC Assay SP142; positiv/ negativ/ unbekannt), und dem Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein/unbekannt). Im Atezolizumab-Arm wurden 302 Patienten, im Kontrollarm 151 Patienten eingeschlossen. Mit Protokollversion 5 wurde als weiterer sekundärer Endpunkt „OS und PFS beurteilt durch den Prüfarzt bei Patienten mit PD-L1-Expression anhand des PD-L1-Assays SP263“ hinzugefügt, um der Entwicklung der Anwendung der PD-L1-Assays und der Evidenzlage zu entsprechen.

Der erste Patient wurde am 11. September 2017 randomisiert. Für die Interimsanalyse wurde ein Data Monitoring closed Session Report von einem unabhängigen Statistiker erstellt. Das independent Data Monitoring Comitee (iDMC) hat diese Daten geprüft und dem Sponsor Roche mitgeteilt, dass die Studie bis zur geplanten primären Analyse fortgesetzt werden soll. Dabei wurden die Daten gegenüber dem Sponsor Roche nicht entblindet. Die finale Datenanalyse erfolgte am 30. April 2022, nachdem die geforderte Anzahl an OS-Ereignissen für die finale OS-Analyse erreicht wurde. Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse vom 30. April 2022 befanden sich noch 15 Patienten im Atezolizumab-Arm unter Behandlung mit der Studienmedikation; im Chemotherapie-Kontrollarm waren es keine Patienten mehr. Die Studie wurde am 25.10.2023 abgeschlossen.

Die Studie gliederte sich in eine Screening-, eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase. Das Screening wurde innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Randomisierung durchgeführt. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in 21-tägigen (Atezolizumab) bzw. 21- oder 28-tägigen Zyklen (Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin) bis zur Krankheitsprogression. Nach der Visite zum Behandlungsende wurden alle Patienten bezüglich des Überlebens, nachfolgender Krebstherapien und UE alle zwei Monate nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Loss-to-Follow-up oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat.

Patienten im Atezolizumab-Arm mit nachgewiesenem klinischem Nutzen konnten gemäß der Entscheidung des Prüfarztes die Behandlung mit Atezolizumab nach Eintreten einer

Krankheitsprogression fortsetzen, wenn die nötigen im Studienprotokoll definierten Voraussetzungen erfüllt wurden. Die Behandlung erfolgte in diesem Fall bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, der Entscheidung des Patienten oder des Arztes, die Behandlung abzubrechen oder bis zum Tod.



a: Patienten im Atezolizumab-Arm mit nachgewiesenem klinischem Nutzen konnten gemäß der Entscheidung des Prüfarztes die Behandlung mit Atezolizumab nach Eintreten einer Krankheitsprogression fortsetzen, wenn die nötigen Voraussetzungen gemäß Abschnitt 3.1 des Studienprotokolls erfüllt waren.

b: Monochemotherapie: Vinorelbin (p.o. oder i.v.) oder Gemcitabin (i.v.) nach Wahl des Prüfarztes gemäß relevanter lokaler Leitlinien und der Fachinformation, q3w oder q4w

c: alle 2 Monate (\pm 5 Tage) bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat.

Abbildung 3: Studiendesign der Studie IPSOS

Studienmedikation

Atezolizumab

Die Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus 1.200 mg Atezolizumab intravenös (i.v.) bis zur Krankheitsprogression oder dem Verlust des klinischen Nutzens. Eine Dosisreduktion von Atezolizumab war in dieser Studie nicht erlaubt. Die Patienten durften die Studienmedikation jedoch für bis zu zwölf Wochen nach Auftreten eines UE vorübergehend aussetzen, wenn dieses UE eine Unterbrechung der Studienbehandlung erforderlich machte. Eine Unterbrechung von mehr als zwölf Wochen führte zum Ausschluss des Patienten von der Behandlung mit der Studienmedikation. Eine Unterbrechung der Atezolizumab-Therapie für mehr als zwölf Wochen war nur erlaubt, um das Ausschleichen von Kortikosteroiden zu ermöglichen.

Kontrollarm: Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin

Die Patienten im Kontrollarm erhielten eine Monochemotherapie mit entweder Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes bis zur Krankheitsprogression.

Vinorelbin

Die Verabreichung von Vinorelbin (per os [p.o.] oder i.v.) erfolgte gemäß relevanter lokaler Leitlinien und den Angaben der Fachinformation. Vinorelbin i.v. konnte in einer Dosierung von 25 -30 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden. Vinorelbin p.o. konnte in einer Dosierung von 60 -80 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden.

Alle Patienten, die Vinorelbin erhielten, sollten bezüglich des Auftretens von UE, die eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie erforderlich machten, überwacht werden. Dosisreduktionen erfolgten nach Angabe im Protokoll/Fachinformation/ lokaler Vorgaben.

Gemcitabin

Die Verabreichung von Gemcitabin erfolgte gemäß relevanter lokaler Leitlinien und den Angaben der Fachinformation. Gemcitabin konnte i.v. in einer Dosierung von 1.000 - 1.250 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden. Alle Patienten, die Gemcitabin erhielten, sollten bezüglich des Auftretens von UE, die eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie erforderlich machten, überwacht werden. Dosisreduktionen erfolgten nach Angabe im Protokoll/Fachinformation/ lokaler Vorgaben.

Studienziel und Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kommen) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, die als Platin-ungeeignet beurteilt wurden, in der ersten Therapielinie, anhand des primären Endpunktes Gesamtüberlebens (OS).

Sekundäre Endpunkte der Studien waren:

- OS-Raten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten
- ORR (Prüfarzt-beurteilt gemäß RECIST v1.1)
- PFS (Prüfarzt-beurteilt gemäß RECIST v1.1)
- DOR (Prüfarzt-beurteilt gemäß RECIST v1.1)
- OS und PFS (Prüfarzt-beurteilt) bei Patienten mit PD-L1-Expression, bestimmt anhand des SP263-Assays

Zudem wurden unter anderem der Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Moduls EORTC QLQ-LC13 sowie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D 5L erfasst. Ein weiterer Endpunkt war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Datenanalysen

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IPSOS war das OS. Die präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenanalyse für das OS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 304 OS-Ereignissen am 15. Mai 2020 vollzogen. Dies entsprach 80 % der für die finale Analyse geplanten OS-Ereignisse (380 Ereignisse).

Für die Interimsanalyse wurde ein Data Monitoring closed Session Report von einem unabhängigen Statistiker erstellt. Das independent Data Monitoring Comitee (iDMC) hat diese Daten geprüft und dem Sponsor Roche mitgeteilt, dass die Studie bis zur geplanten primären Analyse fortgesetzt werden soll. Dabei wurden die Daten gegenüber dem Sponsor Roche nicht entblindet.

Die präspezifizierte finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 379 OS-Ereignisse beobachtet wurden (finale Datenanalyse vom 30. April 2022). Die Ergebnisse der finalen Datenanalyse werden im primären CSR dargestellt (101). Im Dossier werden nur die Ergebnisse zur finalen Datenanalyse berichtet, da diese die vollständigen Ergebnisse mit der längsten Beobachtungsdauer darstellen.

Analysepopulationen

Atezolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die platin-ungeeignet sind (vgl. Abschnitt 4.1 und 5.1 der Fachinformation zu Atezolizumab) wurde basierend auf der Studie IPSOS zugelassen bei Patienten, die explizit nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet sind.

Die Kriterien, die hierfür zugrunde liegen werden in der Fachinformation wie folgt definiert:

- Alter > 80 Jahre oder
- ECOG-PS von 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder
- Alter \geq 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind. Zudem sind Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation gemäß der Fachinformation in Abschnitt 5.1 nicht von der Zulassung umfasst (1, 2). Aus dieser beschriebenen Population ergibt sich insgesamt die „**Zulassungspopulation**“.

Daher wurde für das vorliegende Dossier, basierend auf der ZVT-Bestimmung des G-BA, die **Zulassungspopulation B** definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50% und unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus**, die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen**.

Folgende Analysepopulationen für die Zulassungspopulation B werden im vorliegenden Dossier berichtet:

- Zulassungspopulation B – EAS
- Zulassungspopulation B – SAS

Das EAS umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob die Patienten die zugewiesene Behandlung tatsächlich erhalten hatten.

Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, auch wenn dies irrtümlich geschah. Das SAS wurde für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit herangezogen.

Charakterisierung der Zulassungspopulation B

Die multimorbiden Patienten der Zulassungspopulation B in der Studie IPSOS waren in beiden Studienarmen überwiegend Männer (72,1 % im Atezolizumab-Arm vs. 67,0 % im Chemotherapie-Arm) und wiesen ein medianes Alter von ca. 76 Jahren (Spanne: 47 – 94 Jahre) auf. In beiden Behandlungsarmen war ca. die Hälfte der Patienten zwischen 75 Jahren und 84 Jahren alt (49,8 % im Atezolizumab-Arm vs. 50,4 % im Chemotherapie-Arm), etwa 6 % waren über 85 Jahre alt. Die mediane Anzahl an Komorbiditäten lag in beiden Armen bei 6 und mehr als drei Viertel der Patienten wiesen mehr als 3 Komorbiditäten auf (75,1 % im Atezolizumab-Arm vs. 77,4 % im Chemotherapie-Arm). Die Patienten waren überwiegend kaukasischer Herkunft (76,0 % im Atezolizumab-Arm vs. 67,8 % im Chemotherapie-Arm). Drei Viertel der Patienten wiesen zu Studieneinschluss einen ECOG-PS von 2 auf (72,1 % im Atezolizumab-Arm vs. 76,5 % im Chemotherapie-Arm), 7,0 % im Atezolizumab-Arm bzw. 11,3 % im Chemotherapie-Arm einen ECOG-PS von 3. Die Patienten waren mehrheitlich ehemalige Raucher, mit 68,1 % im Atezolizumab-Arm und 70,4 % im Chemotherapie-Arm. 45,2 % der Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten Gemcitabin und 53,0 % der Patienten Vinorelbin (SAS). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten wiesen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf (53,7 % im Atezolizumab-Arm vs. 55,7 % im Chemotherapie-Arm). Bei Studieneinschluss befanden sich mehr als drei Viertel der Patienten in einem metastasierten Stadium (Stadium IV) (87,3 % im Atezolizumab-Arm und 84,3 % im Chemotherapie-Arm). Die Summe des längsten Tumordurchmessers betrug in beiden Behandlungsarmen im Median 80 mm.

Insgesamt waren die Patienten hinsichtlich der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika innerhalb der beiden Studienarme ausgeglichen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie IPSOS auf den deutschen Versorgungskontext

Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten in der palliativen Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse IPSOS-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird sowohl vor dem Hintergrund allgemeiner Patientencharakteristika als auch in Bezug auf krankheitsspezifische Kriterien wie dem ECOG-PS betrachtet.

Die Studie IPSOS schloss Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kamen) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC ein, die noch keine vorherige Therapie in der palliativen Therapiesituation erhalten hatten. Die Patienten waren zudem nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet. Dies war in der Studie definiert als schlechter Allgemeinzustand (ECOG-PS 2-3) oder ECOG 0-1 in Verbindung mit einem Alter von mindestens 70 Jahren und erheblichen Komorbiditäten oder einer anderen Kontraindikation gegenüber einer platinbasierten Therapie.

Allerdings liegen spezifisch zur Charakterisierung dieser Patientenpopulation nur wenig belastbare Daten für Deutschland vor.

Ca. 73 % der Patienten waren kaukasischer Herkunft. Die Geschlechterverteilung ist mit etwa zwei Dritteln männlicher Patienten und einem Drittel weiblicher Patientinnen vergleichbar mit den Daten der epidemiologischen Krebsregister aus den Bundesländern (102). Daher kann in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit und die Geschlechterverteilung von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Das mittlere Alter lag bei ca. 75 Jahren, etwa ein Drittel der Patienten war über 80 Jahre alt und etwa 75 % wiesen zudem einen ECOG-PS von 2 auf. Die mediane Anzahl an Komorbiditäten lag bei 6.

Die altersspezifische Inzidenz steigt beim NSCLC bis in die 8. Lebensdekade an; Patienten, die 70 Jahre und älter sind, machen die Hälfte des inzidenten NSCLC-Kollektives in Deutschland aus (80, 83, 103). Bezüglich des ECOG-Status schreibt die S3-Leitlinie, dass zwischen 30 – 48 % der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten einen ECOG-PS von 2 haben und das im Vergleich zu anderen Malignomen bei Lungenkarzinompatienten die Rate an ECOG-PS 2-Patienten deutlich erhöht sei (80). Betrachtet man allgemein die deutsche Bevölkerung, so nimmt erwartungsgemäß der Anteil an Komorbiditäten mit steigendem Alter deutlich zu. Ab einem Alter von 70-74 Jahren haben etwa 85 % mindestens eine chronische Erkrankung, etwa 55 % mindestens fünf. Die Prävalenz der Multimorbidität (mind. 3 chronische Krankheiten) wird für die Altersgruppe zwischen 70 und 74 Jahren mit 75 % angegeben (104). Für Lungenkrebspatienten konnten Analysen von GKV-Daten zeigen, dass fast drei Viertel der dort untersuchten Patienten Komorbiditäten aufweisen, fast ein Viertel der Patienten haben sogar drei oder mehr Komorbiditäten (105). Trotz der eingeschränkten Verfügbarkeit von Daten kann in Bezug auf den ECOG-PS und die Anzahl der Komorbiditäten, gerade vor dem Hintergrund einer alternden Gesellschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

In Deutschland sind mehr als die Hälfte der NSCLC-Patienten über 70 Jahre alt. Das gehobene Alter geht im Allgemeinen mit einer Zunahme an vorliegenden Begleiterkrankungen und/ oder einem schlechteren Allgemeinzustand einher – Kriterien, die bei der Wahl der richtigen Therapie für einen Patienten berücksichtigt werden müssen (80, 83, 103). Daher stellen fragile Patienten, die gezielt in der IPSOS-Studie eingeschlossen wurden, ein nicht zu vernachlässigendes Patientenkollektiv in Deutschland dar. Es bestehen keine Abweichungen zwischen der Studienpopulation und der Zulassungspopulation B hinsichtlich demographischer Patientencharakteristika. Unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte geht Roche von einer Übertragbarkeit der Patienten der IPSOS Studie und folglich der Zulassungspopulation B auf den deutschen Versorgungskontext aus.

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 4-16: 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			
IPSOS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie IPSOS erfolgte mittels eines IxRS im Verhältnis 2:1 in den Atezolizumab-Arm und den Chemotherapie-Arm der Studie. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Aufgrund der bekannten Toxizitäten im Zusammenhang mit einer Monochemotherapie (z. B. Alopezie, Neutropenie, febrile Neutropenie) bzw. dem allgemein sich stark unterscheidenden Verträglichkeitsprofil, der Applikationsart (teilweise p.o.) und dem Behandlungszyklus (teilweise 28 Tage) der Chemotherapien mit Vinorelbin oder Gemcitabin und Atezolizumab wurde die Studie im offenen Design durchgeführt. Eine durch die unterschiedlichen Dosierungsschemata erforderliche angepasste Verabreichung von Placebo würde insbesondere für das hier untersuchte Patientenkollektive eine erhebliche Belastung darstellen. Das mit dem offenen Studiendesign verbundene Verzerrungspotenzial ist auf Endpunktebene zu beurteilen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F).

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dimension	Endpunkt	Studie
		IPSOS
Mortalität	Gesamtüberleben	ja
Morbidität	Progressionsfreies Überleben	ja
	Tumoransprechen (ORR, DOR)	ja
	Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30	ja
	Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13	ja
	Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30	ja
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	ja
	Spezifische Verträglichkeit	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI] sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1.1 Gesamtüberleben - RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen NSCLC in der palliativen Therapiesituation (siehe Abschnitt 4.2.5).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite und während des Survival Follow-ups nach Progression oder Verlust des klinischen Nutzens alle zwei Monate per Telefonanruf oder Klinikbesuch bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung Loss-to-Follow-up oder dem protokollgemäßen Studienende erfasst, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Zensierung</p> <p>Für das Gesamtüberleben wurden Patienten ohne Sterbedatum an dem Tag zensiert, an dem der Patient nachweislich zuletzt am Leben war. Patienten, für die keine Daten nach Baseline verfügbar waren, wurde das Gesamtüberleben zum Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen beruhen auf der Zulassungspopulation B – EAS. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2. Zusätzlich zum Gesamtüberleben wurden ebenfalls die 2-Jahres OS-Raten dargestellt. Die 2-Jahres OS-Raten wurden anhand der 2-Jahres-Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens berechnet. 95% Konfidenzintervalle wurden anhand der Normalapproximation berechnet, der p-Wert wurde anhand des Z-Test basierend auf der Log-Transformation der Raten berechnet.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	Atezolizumab			Vinorelbin oder Gemcitabin			Atezolizumab vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022							
OS	229	197 (86,0)	10,2 [8,5; 12,0]	115	102 (88,7)	8,0 [5,8; 10,9]	0,76 [0,59; 0,97]; 0,0253
Endpunkt/Skala	N	n (%)	OS-Rate [95 %-KI]	N	n (%)	OS-Rate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert^c
2-Jahres Überleben	229	51 (22,3)	23,9 [18,3; 29,6]	115	11 (9,6)	10,7 [4,7; 16,6]	0,45 [0,41; 0,49]; p^c < 0,00001
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) b: Log-Rank-Test c: z-Test							

Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse (30.04.2022) waren insgesamt 299 Todesfälle in der Zulassungspopulation B aufgetreten (197 unter Atezolizumab [86,0 %] und 102 unter Chemotherapie [88,7 %]). Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; $p = 0,0253$), mit einer Reduktion des Sterberisikos 24 % unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie.

Das mediane OS wurde durch die Therapie mit Atezolizumab klinisch relevant um 2,2 Monate verlängert (medianes OS: Atezolizumab-Arm 10,2 Monate; Chemotherapie-Arm 8,0 Monate).

Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 23,9 % im Atezolizumab-Arm und bei 10,7 % im Chemotherapie-Arm. Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,45 [0,41; 0,49]; $p < 0,00001$) mit einer mehr als doppelt so hohen Überlebensrate nach 2 Jahren.

Abbildung 4 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben.

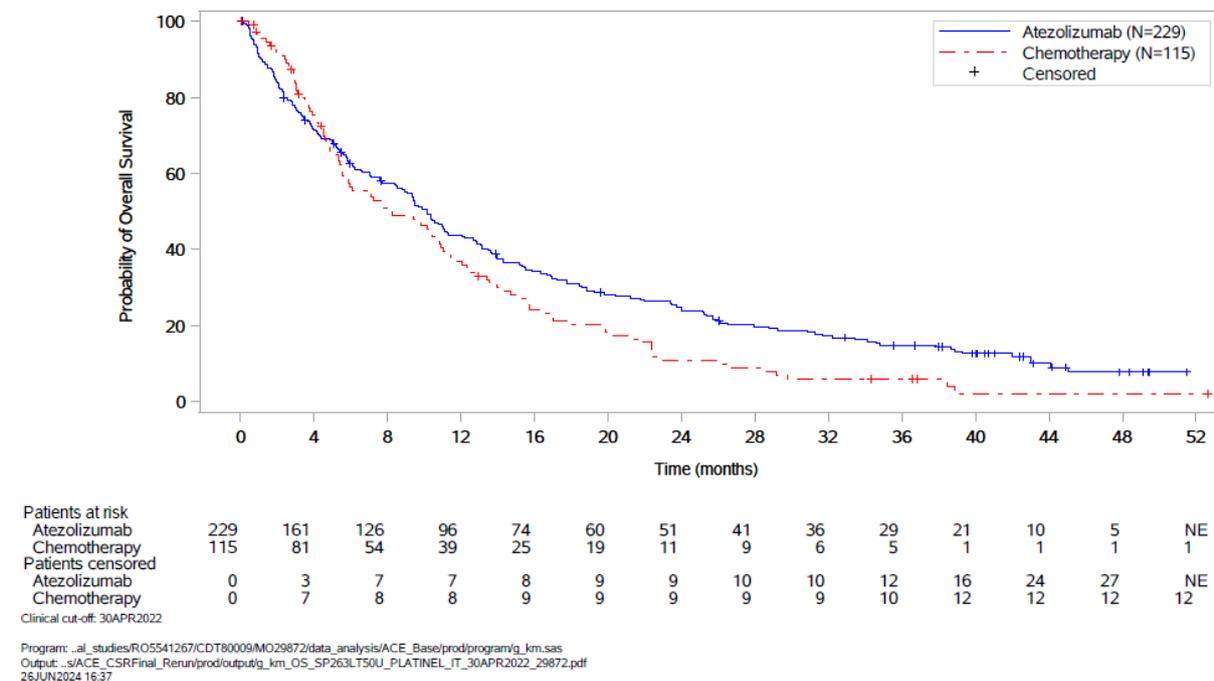


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B – EAS, finale Analyse vom 30.04.2022.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.1.2.1 Progressionsfreies Überleben - RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Das durch den Prüfarzt bestimmte PFS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie und wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Die Bewertung einer Krankheitsprogression erfolgte anhand volumetrischer CT- oder MRT-Untersuchungen, deren Ergebnis durch den Prüfarzt anhand von RECIST v.1.1-Kriterien ausgewertet wurde. Zur Bewertung wurden CT (mit oralem/i.v. Kontrastmittel, sofern nicht kontraindiziert) oder MRT-Untersuchungen des Thorax und des Abdomens herangezogen. Eine CT-Untersuchung des Beckens und des Kopfes war im Rahmen des Screenings erforderlich und konnte zudem bei klinischer Indikation oder lokalen Anforderungen bei Folgeuntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, für die eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel durch Vorliegen einer Kontrastmittelallergie oder eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert war, konnte die Tumorbewertung anhand von MRT-Untersuchungen des Thorax, des Abdomens und des Beckens in Verbindung mit einer CT-Untersuchung des Thorax ohne Kontrastmittel erfolgen. Alle bekannten Krankheitsherde mussten zum Zeitpunkt des Screenings dokumentiert und bei jeder nachfolgenden Tumoruntersuchung erneut beurteilt werden. Während der gesamten Studie sollte dasselbe Bildgebungsverfahren verwendet werden, das zur Beurteilung der Krankheitsherde beim Screening eingesetzt wurde (z. B. dasselbe Kontrastmittelprotokoll für CT-Scans).</p> <p>Der therapeutische Wert des PFS wird sowohl im Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen (siehe Abschnitt 4.2.5).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Tumorbeurteilungen wurden bei Screening, alle 6 Wochen (± 5 Tage) innerhalb 48 Wochen nach Studienbeginn und anschließend alle 9 Wochen (± 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression (gemäß den RECIST v1.1-Kriterien) durchgeführt. Bei Patienten im Atezolizumab-Arm, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten, wurden die Tumorbeurteilungen alle 6 Wochen bis zum Beenden der Therapie fortgesetzt. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression wurden die Tumorbeurteilungen fortgesetzt, auch wenn die Behandlung mit der Studienmedikation beendet wurde oder eine weitere Krebstherapie begann, außer, die Einverständniserklärung wurde widerrufen.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p>Patienten, bei denen nach Baseline keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurde zum Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen beruhen auf der Zulassungspopulation B – EAS. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2. Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde entsprechend RECIST v.1.1 adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung bei der Bewertung des PFS durch den Prüfarzt kann eine Verzerrung für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PFS“ wird als hoch eingestuft (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben (Prüfarzt-basiert, INV) aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	Atezolizumab			Vinorelbin oder Gemcitabin			Atezolizumab vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022							
PFS Prüfarzt-basiert	229	216 (94,3)	4,2 [3,3; 5,5]	115	104 (90,4)	4,2 [3,0; 5,7]	0,86 [0,68; 1,10] 0,2223
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)							
b: Log-Rank-Test							

Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse (30.04.2022) wurden insgesamt 320 PFS-Ereignisse Zulassungspopulation B beobachtet (216 unter Atezolizumab [94,3 %] und 104 unter Chemotherapie [90,4 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,68; 1,10]; p = 0,2223).

In der Zulassungspopulation B war das mediane PFS mit 4,2 Monaten im Atezolizumab-Arm und 4,2 Monate im Chemotherapie-Arm vergleichbar.

Der Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben befindet sich im separaten Anhang 4-G.

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

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

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

4.3.1.3.1.1.2.2 Tumoransprechen - RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p>Das durch den Prüfarzt beurteilte Tumoransprechen wurde als bestätigte objektive Ansprechrates (ORR) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) erhoben. ORR und DOR stellten sekundäre Endpunkte der Studie dar.</p> <p>Die Tumorbewertung erfolgte anhand volumetrischer CT- oder MRT-Untersuchungen, deren Ergebnis durch den Prüfarzt anhand von RECIST v.1.1-Kriterien ausgewertet wurde. Zur Bewertung wurden CT (mit oralem/i.v. Kontrastmittel, sofern nicht kontraindiziert) oder MRT-Untersuchungen des Thorax und des Abdomens herangezogen. Eine CT-Untersuchung des Beckens und des Kopfes war im Rahmen des Screenings erforderlich und konnte zudem bei klinischer Indikation oder lokalen Anforderungen bei Folgeuntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, für die eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel durch Vorliegen einer Kontrastmittelallergie oder eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert war, konnte die Tumorbewertung anhand von MRT-Untersuchungen des Thorax, des Abdomens und des Beckens in Verbindung mit einer CT-Untersuchung des Thorax ohne Kontrastmittel erfolgen. Alle bekannten Krankheitsherde mussten zum Zeitpunkt des Screenings dokumentiert und bei jeder nachfolgenden Tumoruntersuchung erneut beurteilt werden.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates (ORR):</u></p> <p>Die ORR war definiert als das beste bestätigte Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) in Form eines vollständigen Ansprechens (CR, Complete response) oder partiellen Ansprechens (PR, Partial response), beurteilt durch den Prüfarzt anhand RECIST v.1.1-Kriterien. Patienten, bei denen diese Kriterien nicht zutrafen, einschließlich der Patienten, bei denen nach Baseline keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war oder für die alle Bewertungen des Ansprechens nach Basislinie nicht bewertbar waren, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Die Erhebung eines kompletten oder teilweisen Ansprechens erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1-Kriterien ausgewertet wurde. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie ist oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden, wie der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome (siehe Abschnitt 4.2.5).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Tumorbeurteilungen wurden bei Screening, alle 6 Wochen (\pm 5 Tage) innerhalb 48 Wochen nach Studienbeginn und anschließend alle 9 Wochen (\pm 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression (gemäß den RECIST v.1.1-Kriterien) durchgeführt. Bei Patienten im Atezolizumab-Arm, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten, wurden die Tumorbeurteilungen alle 6 Wochen bis zum Beenden der Therapie fortgesetzt. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression wurden die Tumorbeurteilungen fortgesetzt, auch wenn die Behandlung mit der Studienmedikation beendet wurde oder eine weitere Krebstherapie begann, außer, die Einverständniserklärung wurde widerrufen.</p> <p>Zensierung</p> <p>Es erfolgen keine Zensierungen.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen zur ORR schlossen Patienten der Zulassungspopulation B – EAS ein, die eine messbarer Erkrankung zu Baseline aufwiesen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die durchgeführten Responder-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p> <p><u>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR):</u></p> <p>Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Messung eines objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, was zuerst gemeldet wurde) und der Krankheitsprogression (beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1) oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren, deren Ergebnis durch den Erheber anhand RECIST v.1.1-Kriterien ausgewertet wurde. Die Dauer des objektiven Ansprechens ist oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden, wie das Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5)</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Tumorbeurteilungen wurden bei Screening, alle 6 Wochen (\pm 5 Tage) innerhalb 48 Wochen nach Studienbeginn und anschließend alle 9 Wochen (\pm 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression (gemäß den RECIST v.1.1-Kriterien) durchgeführt. Bei Patienten im Atezolizumab-Arm, die nach einem Progress die Behandlung mit Atezolizumab fortgesetzt hatten, wurden die Tumorbeurteilungen alle 6 Wochen bis zum Beenden der Therapie fortgesetzt. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression wurden die Tumorbeurteilungen fortgesetzt, auch wenn die Behandlung mit der Studienmedikation beendet wurde oder eine weitere Krebstherapie begann, außer, die Einverständniserklärung wurde widerrufen.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p>Wurde nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) keine weitere Tumorbewertung vorgenommen, wurde die DOR zum Zeitpunkt des ersten Auftretens eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) plus 1 Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analyse zur DOR schloss Patienten der Zulassungspopulation B – EAS ein, die ein objektives bestätigtes Ansprechen in Form von CR oder PR erreicht hatten.</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IPSOS						
Objektive Ansprechrates (ORR)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)	niedrig	nein	-	ja	ja	hoch
Die Analyse der DOR basiert auf einer konditional verteilten, nicht randomisierten Teilpopulation der Studie, wodurch eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht möglich ist.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für das Tumoransprechen wurden die objektive Ansprechrates und die Dauer des objektiven Ansprechens berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 operationalisiert und durch Prüfarzte erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung bei der Bewertung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt kann eine Verzerrung der Endpunkte „ORR und DOR“ nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen wird als hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für das Tumoransprechen (Prüfarzt-basiert, bestätigt) aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
Endpunkt/Skala		
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022		
ORR*		
Anzahl der Patienten in der Analyse	190	102
Patienten mit ORR (CR/PR, n ^a [%])	36 (18,9)	11 (10,8)
RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c	1,72 [0,92; 3,22]; 0,0896	
OR [95 %-KI] ^b	1,94 [0,94; 4,01]	
ARR [95 %-KI] ^b	n.b.	
Bestes Gesamtansprechen (BOR)		
	N = 229	N = 115
Vollständiges Ansprechen, n (%)	2 (0,9)	0 (0)
Partielles Ansprechen, n (%)	34 (14,8)	11 (9,6)
Stabile Erkrankung, n (%)	97 (42,4)	56 (48,7)
Krankheitsprogression, n (%)	46 (20,1)	25 (21,7)
Nicht bewertbar, n (%)	11 (4,8)	10 (8,7)
Fehlend, n (%)	39 (17,0)	13 (11,3)
DOR**		
Anzahl der Patienten in der Analyse	36	11
Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (83,3)	11 (100,0)
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) [95 %-KI] ^d	13,7 [5,8; 20,3]	8,2 [4,8; 11,6]
<i>Stratifizierte Analyse^e</i>		
HR	0,43	
[95 %-KI]	[0,19; 0,95]	
p-Wert ^f	0,0326	
a: Anzahl Patienten mit bestätigtem Ansprechen		
b: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARR), Stratifiziert (RR, ARR) bzw. adjustiert (OR) nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)		
c: Wald-Test		
d: Nach Brookmeyer-Crowley		
e: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)		
f: Log-Rank-Test		
*Zulassungspopulation B – EAS mit messbarer Erkrankung zu Baseline		
**Zulassungspopulation B – EAS mit messbarer Erkrankung zu Baseline und CR/PR		
n.b.: nicht berechenbar		

Die ORR zeigte im Atezolizumab-Arm mit 18,9 % einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen als im Chemotherapie-Arm (10,8 %), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz: RR [95 %-KI]: 1,72 [0,92; 3,22]; $p = 0,0896$.

Die DOR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,19; 0,95]; $p = 0,0326$). Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion von 57 % unter einer Therapie mit Atezolizumab. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens war im Atezolizumab-Arm deutlich länger als unter Chemotherapie und betrug 13,7 Monaten unter Atezolizumab vs. 8,2 Monate unter Chemotherapie.

Der Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des objektiven Ansprechens (Prüfarzt-basiert, bestätigt) ist im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

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

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

4.3.1.3.1.1.2.3 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 - RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-C30 waren weitere präspezifizierte Endpunkte in der Studie. Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Skalen, die aus mehreren Items bestehen, werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange $\leq 50\%$ der Items fehlen. Fehlen $> 50\%$ der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <p>Die folgenden Symptomskalen werden unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Dyspnoe • Appetitlosigkeit • Schlaflosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Schwierigkeiten <p>Das Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wurde im Dossier nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten entsprechend der Tumorbeurteilung zu Baseline und danach alle 6 Wochen (± 5 Tage) innerhalb der ersten 48 Wochen nach Studienbeginn und anschließend alle 9 Wochen (± 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 ausgefüllt. Der Fragebogen sollte an jeder Visite zuerst ausgefüllt werden, auch wenn die Patienten die Studienbehandlung abgebrochen hatten.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der Zulassungspopulation B. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens bei einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (34).</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur Symptomatik nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhanden Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab-Arm lag die Rücklaufquote bis einschließlich Woche 75 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann zu Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt

„Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Atezolizumab vs. Chemotherapie
Endpunkt/Skala ^{a,b}	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^d
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022			
Fatigue	111/229 (48,5)	53/115 (46,1)	0,96 [0,68; 1,34] 0,8004
Übelkeit und Erbrechen	66/229 (28,8)	31/115 (27,0)	0,83 [0,53; 1,29] 0,3991
Schmerz	85/229 (37,1)	37/115 (32,2)	1,01 [0,68; 1,50] 0,9784
Dyspnoe	72/229 (31,4)	27/115 (23,5)	1,15 [0,73; 1,81] 0,5389
Appetitlosigkeit	81/229 (35,4)	44/115 (38,3)	0,72 [0,49; 1,06] 0,0987
Schlaflosigkeit	85/229 (37,1)	36/115 (31,3)	0,99 [0,67; 1,48] 0,9752
Verstopfung	57/229 (24,9)	34/115 (29,6)	0,61 [0,39; 0,95] 0,0284
Diarrhö	38/229 (16,6)	28/115 (24,3)	0,51 [0,31; 0,85] 0,0081
a: Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt. b: MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung c: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) d: Log-Rank-Test			

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigte sich für "Verstopfung" (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95]; p = 0,0284) und "Diarrhö" (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,31; 0,85]; p = 0,0081) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie. Die Risikoreduktionen betragen 39 % bzw. 49 %.

Für alle anderen Symptomskalen/Einzelitems wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Symptomskalen zu Studienbeginn sowie die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

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

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

4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 - RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 waren weitere präspezifizierte Endpunkte in der Studie. Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Lungenkrebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen beinhaltet 13 Fragen bezüglich lungenkrebsassoziiierter Symptome (Dyspnoe [drei Fragen], Husten, Bluthusten, Schmerzen [Brust], Schmerzen [Arm oder Schulter] und Schmerzen [andere]) und therapiebedingter Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie). Skalen, die aus mehreren Items bestehen werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange $\leq 50\%$ der Items fehlen. Fehlen $> 50\%$ der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Husten • Bluthusten • Schmerzen (Brust) • Schmerzen (Arm oder Schulter) • Schmerzen (andere) • Mundschmerzen • Schluckbeschwerden • Periphere Neuropathie • Alopezie <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde von den Patienten entsprechend der Tumorbeurteilung zu Baseline und danach alle 6 Wochen (± 5 Tage) innerhalb der ersten 48 Wochen nach Studienbeginn und anschließend alle 9 Wochen (± 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 ausgefüllt. Der Fragebogen sollte an jeder Visite zuerst ausgefüllt werden, auch wenn die Patienten die Studienbehandlung abgebrochen hatten.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, wenn eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der Zulassungspopulation B – EAS. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (34).</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur Symptomatik nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhanden Werten der Skalen des EORTC QLQ-LC13 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab-Arm lag die Rücklaufquote bis einschliesslich Woche 75 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann ab Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung jedoch als hoch eingestuft (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin e	Atezolizumab vs. Chemotherapie
Endpunkt/Skala ^a	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022			
Dyspnoe	91/229 (39,7)	42/115 (36,5)	0,92 [0,63; 1,34] 0,6499
Schluckbeschwerden	43/229 (18,8)	22/115 (19,1)	0,82 [0,48; 1,39] 0,4551
Husten	60/229 (26,2)	24/115 (20,9)	1,03 [0,63; 1,66] 0,9167
Bluthusten	31/229 (13,5)	7/115 (6,1)	1,75 [0,76; 4,03] 0,1806
Schmerzen (Brust)	55/229 (24,0)	32/115 (27,8)	0,69 [0,44; 1,08] 0,1024
Schmerzen (Arm/Schulter)	66/229 (28,8)	38/115 (33,0)	0,72 [0,48; 1,09] 0,1190
Schmerzen (Andere)	61/229 (26,6)	36/115 (31,3)	0,67 [0,44; 1,02] 0,0619
Mundschmerzen	50/229 (21,8)	20/115 (17,4)	1,00 [0,59; 1,69] 0,9869
Periphere Neuropathie	60/229 (26,2)	28/115 (24,3)	0,92 [0,58; 1,46] 0,7373
Alopezie	33/229 (14,4)	32/115 (27,8)	0,39 [0,23; 0,65] 0,0002
a: MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) c: Log-Rank-Test			

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 zeigte beim behandlungsbedingtem Symptom Alopezie einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,23; 0,65]; p = 0,0002). In Bezug auf die weiteren Symptomskalen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Symptomskalen zu Studienbeginn sowie die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

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

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

4.3.1.3.1.1.2.5 Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS - RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EQ-5D waren explorative Endpunkte in der Studie. Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung des Wertes um 15 Punkte auf der visuellen Analogskala.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der EuroQoL Group entwickelt wurde. Die EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand deren die Patienten ihren subjektiven Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala angeben können. Die Skala reicht von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) Punkte.</p> <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 15 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EQ-5D in der Version 5L wurde von den Patienten entsprechend der Tumorbeurteilung zu Baseline und danach alle 6 Wochen (± 5 Tage) innerhalb der ersten 48 Wochen nach Studienbeginn und anschließend alle 9 Wochen (± 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 ausgefüllt. Der Fragebogen sollte an jeder Visite zuerst ausgefüllt werden, auch wenn die Patienten die Studienbehandlung abgebrochen hatten.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der Zulassungspopulation B – EAS. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte aufwies.</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhanden Werten zur VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab-Arm lag die Rücklaufquote bis einschliesslich Woche 102 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann ab Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Atezolizumab vs. Chemotherapie
Endpunkt/Skala ^a	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022			
EQ-5D VAS	66/229 (28,8)	24/115 (20,9)	0,96 [0,59; 1,56] 0,8793
a: MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) c: Log-Rank-Test			

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Mittelwert und Standardabweichung der VAS zu Studienbeginn sowie der Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

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

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

4.3.1.3.1.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 - RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-C30 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Skala.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Skalen, die aus mehreren Items bestehen werden aus den nicht fehlenden Werten berechnet, solange $\leq 50\%$ der Items fehlen. Fehlen $> 50\%$ der Items oder fehlt ein Einzel-Item, gilt die Skala als fehlend.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Rollenfunktion • Körperliche Funktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten entsprechend der Tumorbeurteilung zu Baseline und danach alle 6 Wochen (± 5 Tage) innerhalb der ersten 48 Wochen nach Studienbeginn und anschließend alle 9 Wochen (± 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 ausgefüllt. Der Fragebogen sollte an jeder Visite zuerst ausgefüllt werden, auch wenn die Patienten die Studienbehandlung abgebrochen hatten.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der Zulassungspopulation B – EAS. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies (34).</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Histologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) als Stratifikationsvariablen verwendet, wie beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab-Arm lag die Rücklaufquote bis Woche 75 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann ab Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Atezolizumab vs. Chemotherapie
Endpunkt/Skala ^a	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022			
Globaler Gesundheitsstatus	83/229 (36,2)	34/115 (29,6)	1,00 [0,66; 1,52] 0,9961
Kognitive Funktion	86/229 (37,6)	46/115 (40,0)	0,73 [0,51; 1,06] 0,0980
Emotionale Funktion	63/229 (27,5)	36/115 (31,3)	0,60 [0,39; 0,93] 0,0193
Körperliche Funktion	83/229 (36,2)	39/115 (33,9)	0,84 [0,57; 1,24] 0,3818
Soziale Funktion	85/229 (37,1)	41/115 (35,7)	0,86 [0,58; 1,26] 0,4359
Rollenfunktion	99/229 (43,2)	42/115 (36,5)	1,02 [0,71; 1,48] 0,9033
a: MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) c: Log-Rank-Test			

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte für die emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,93]; p = 0,0193). Die Risikoreduktion betrug 40 %. Für die weiteren Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ C30 sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

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

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

4.3.1.3.1.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IPSOS	<p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch den Prüfarzt über den elektronischen Prüfbogen (eCRF = Electronic case report form) dokumentiert. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) des Prüfarztes wurden gemäß MedDRA, Version 25.0 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 UE berichtet. Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten (z.B. in Frequenz, Schweregrad oder Charakter), wurden als UE dokumentiert.</p> <p>Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung zum Ausgangswert, bis sie der Prüfarzt als stabil bewertete, der Patient nicht mehr nachbeobachtet werden konnte oder von seinem Einverständnis zurücktrat, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Patienten mit (jeglichem) UE</u> ○ <u>Patienten mit UE ≥ Grad 3</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit UE Grad 3 ○ Patienten mit UE Grad 4 ○ Patienten mit UE Grad 5 <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte durch den Prüfarzt. In die Analyse zum jeweiligen Schweregrad floss immer nur das UE zu dem betrachteten Schweregrad ein; auch dann, wenn dieses UE mehrfach mit verschiedenen Schweregraden berichtet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)</u> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich • lebensbedrohlich • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Invalidität führend • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend • medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>Eine ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung oder eine laut Protokoll geplante Hospitalisierung sollte nicht als SUE berichtet werden. Ebenso sollten Todesfälle, die durch den Prüfarzt als ausschließlich mit der Progression der Erkrankung in Verbindung stehend beurteilt wurden, nicht als SUE gemeldet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u> <p>Mit dem Endpunkt wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation der jeweiligen Behandlungsgruppe erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Spezifische Verträglichkeit: Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse event of special interest)</u> <p>AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation sowie auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblichen regulatorischen Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. Bei der Datenanalyse wurden Standardised MedDRA Queries (SMQ), Sponsordefinierte UE Gruppenbezeichnungen (Adverse event group term AEGT) sowie High Level Terms (HLT) nach einem definierten medizinischen Konzept, verwendet, um weitere AESI aus der UE Datenbank zu identifizieren. UE aus der Datenbank wurden durch SMQ, Sponsordefinierte AEGT sowie HLT nach einem definierten medizinischen Konzept den einzelnen AESI zugeordnet. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLT und AEGT für Atezolizumab ist dem Anhang des CSR zu entnehmen (101).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Die kompletten Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT finden sich im separaten Anhang 4-G.</u> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden routinemäßig bei jedem Patientenkontakt im eCRF erfasst. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, wurden nur SUE durch eine im Protokoll angegebene Intervention gemeldet. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE bis einschließlich 30 Tage (bzw. 90 Tage für SUE und AESI) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder die bis zum Beginn einer anderen Krebstherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat), berücksichtigt. Todesfälle sowie SUE und AESI mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation wurden unabhängig vom Zeitpunkt durch den Sponsor dokumentiert.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten ohne ein jeweiliges UE wurden zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse zensiert, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war, bei Beginn einer neuen Krebstherapie, zum Datum des Widerrufs der Einverständniserklärung bzw. zum Zeitpunkt des Todes. In den Analysen zu SUE und AESI wurden Patienten ohne UE 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert, in allen anderen UE Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen beruhen auf der Zulassungspopulation B – SAS. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).</p> <p>Auf Grund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Behandlungsgruppen wurden die Verträglichkeitsparameter durch Time-to-Event-Analysen (Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum erstmaligen Auftreten eines UE) mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests ermittelt.</p> <p>Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde die finale Analyse vom 30. April 2022 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IPSOS						
Patienten mit UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Patienten mit UE nach CTCAE-Grad ($\geq 3, 3, 4, 5$)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Patienten mit AESI	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE jeglichen Grades, Therapieabbruch aufgrund UE sowie AESI

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Damit hatten sowohl die Patienten, die UE berichteten, als auch die behandelnden Ärzte, welche die UE feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (106). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 25.0 kodiert (65). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfarzte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patienten der Zulassungspopulation B - SAS ein. Das SAS ist definiert als alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation B,

die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden in der Studienpublikation nur für die Gesamtpopulation berichtet. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für UE jeglichen Grades, Therapieabbruch aufgrund UE sowie AESI als hoch eingestuft (siehe Anhang 4-F).

UE \geq Grad 3, UE Grad 3,4,5 sowie SUE

Für UE nach CTCAE-Grad 3, 4 und 5, \geq Grad 3 sowie SUE 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 (siehe Anhang 4-F).

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

4.3.1.3.1.4.1 Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – SAS

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Vinorelbin oder Gemcitabin		Atezolizumab vs. Chemotherapie
	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022						
	Patienten mit UE	228	212 (93,0)	113	111 (98,2)	0,52 [0,41; 0,67] < 0,0001
	Patienten mit UE ≥ Grad 3	228	135 (59,2)	113	70 (61,9)	0,66 [0,49; 0,89] 0,0064
	<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	228	120 (52,6)	113	59 (52,2)	0,70 [0,51; 0,97] 0,0317
	<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	228	24 (10,5)	113	13 (11,5)	0,60 [0,30; 1,23] 0,1603
	<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	228	32 (14,0)	113	10 (8,8)	0,96 [0,45; 2,02] 0,9081
	Patienten mit SUE	228	119 (52,2)	113	44 (38,9)	1,11 [0,78; 1,58] 0,5604
	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	228	34 (14,9)	113	17 (15,0)	0,59 [0,32; 1,09] 0,0893
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

In der Studie IPSOS zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE in der Zulassungspopulation B ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]; $p < 0,0001$). Die Risikoreduktion betrug 48 %.

Im Atezolizumab-Arm waren die beiden SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten berichtet. „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten bei 117 Patienten (51,3 %) unter Atezolizumab vs. 44 Patienten (38,9 %) unter Chemotherapie auf; die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war dabei nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,76; 1,55]; $p = 0,6443$). „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten ebenfalls bei 117 Patienten (51,3 %) unter Atezolizumab vs. 43 Patienten (38,1 %) unter

Chemotherapie auf; die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war dabei ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,70; 1,44]; $p = 0,9747$). Im Chemotherapie-Arm traten die meisten UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ auf (99 Patienten unter Atezolizumab [43,4 %] vs. 61 Patienten [54,0 %] unter Chemotherapie); die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war dabei statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,37; 0,71]; $p < 0,0001$).

Die Mehrheit der aufgetretenen UE war von Grad 1 und 2 und bildete sich in beiden Behandlungsarmen grötenteils wieder zurück (64,3 % im Atezolizumab-Arm und 68,7 % im Chemotherapie-Arm).

Patienten mit UE \geq Grad 3

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE-Grad 3-5) zeigte sich ein klinisch hoch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,49; 0,89]; $p = 0,0064$). Die Risikoreduktion betrug 34 %.

Insbesondere UE Grad 3 traten unter Atezolizumab signifikant später auf als unter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,51; 0,97]; $p = 0,0317$). Bei den UE Grad 4 war die Zeit bis zum Auftreten eines UE nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,30; 1,23]; $p = 0,1603$).

Im Atezolizumab-Arm war die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ diejenige mit der größten Anzahl aufgetretener UE \geq Grad 3 (56 Patienten [24,6 %] unter Atezolizumab vs. 18 Patienten [15,9 %] unter Chemotherapie; die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war dabei nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,68; 2,01]; $p = 0,5794$)). Im Chemotherapie-Arm traten die meisten UE in Form der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf (14 Patienten unter Atezolizumab [6,1 %] vs. 24 Patienten [21,2 %] unter Chemotherapie; die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war dabei statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Atezolizumab HR [95 %-KI]: 0,17 [0,08; 0,34]; $p < 0,0001$).

In beiden Armen bildete sich die Mehrzahl der aufgetretenen UE \geq Grad 3 zurück (61,3 % unter Atezolizumab und 63,8 % unter Chemotherapie).

Patienten mit UE Grad 5

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 5 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,45; 2,02]; $p = 0,9081$). Bis zur finalen Datenanalyse vom 30.04.2022 traten UE Grad 5 bei 32 (14,0 %) Patienten im Atezolizumab-Arm und bei 10 (8,8 %) Patienten im Chemotherapie-Arm auf.

Im Atezolizumab-Arm handelte sich bei den aufgetretenen UE Grad 5 um folgende Ereignisse: akuter Myokardinfarkt, Herzstillstand, Herzerkrankung, generelle Verschlechterung des

physischen Gesundheitszustandes, plötzlicher Herztod, immunvermittelte Hepatitis, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), infektiöse Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Infektion der unteren Atemwege, Aspirationspneumonie, Myasthenia gravis, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumothorax, Atemstillstand, respiratorische Insuffizienz (jeweils 1 Patient), septischer Schock (2 Patienten), Tod ohne nähere Angabe (7 Patienten), Pneumonie (8 Patienten).

Unter Chemotherapie traten die folgenden Ereignisse als UE Grad 5 auf: apoplektischer Insult, febrile Neutropenie, Tod ohne nähere Angabe (jeweils 1 Patient), Infektion der unteren Atemwege, Pneumonie (jeweils 2 Patienten), Sepsis (3 Patienten).

Im Atezolizumab-Arm wurden 6,3 % der berichteten UE Grad 5 als mit der Studienmedikation im kausalen Zusammenhang stehend bewertet, während es im Chemotherapie-Arm 40 % waren.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,11 [0,78; 1,58]; $p = 0,5604$). Im Atezolizumab-Arm wurden 13 % der berichteten SUE als mit der Studienmedikation im kausalen Zusammenhang stehend bewertet, während es im Chemotherapie-Arm 36,5 % waren.

In beiden Behandlungsarmen wurde die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten berichtet (55 Patienten [24,1 %] unter Atezolizumab vs. 17 Patienten [15,0 %] unter Chemotherapie; HR [95 %-KI]: 1,32 [0,76; 2,31]; $p = 0,3176$). Es zeigten sich auf SOC-/PT-Ebene statistisch signifikante Vorteile ausschließlich zugunsten des Atezolizumab-Arms. Diese umfassen insbesondere die für den Chemotherapie-Arm typische SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems kongenital“ (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,05; 0,89]; $p = 0,0200$). Es zeigen sich auch signifikante Vorteile auf PT-Ebene, u.a. bei folgenden PTs: Sepsis, Febrile Neutropenie, Myelosuppression, Akutes Koronarsyndrom, Neutropenische Sepsis.

In beiden Behandlungsgruppen entwickelte sich die Mehrzahl der SUE bis zum Datenschnitt vollständig zurück (71,3 % unter Atezolizumab und 71,5 % unter Chemotherapie).

Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)

Hinsichtlich des Risikos, die Behandlung mit der Studienmedikation während der Studie aufgrund eines UE abbrechen zu müssen, zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Atezolizumab und der Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,32; 1,09]; $p = 0,0893$).

Die UE, die am häufigsten zum Therapieabbruch führten, gehörten in beiden Behandlungsarmen zur SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (9 Patienten [3,9 %] unter Atezolizumab und 4 Patienten [3,5 %] unter Chemotherapie).

Die Kaplan-Meier-Plots der Endpunkte zur generellen Verträglichkeit befinden sich im separaten Anhang 4-G.

Zusammenfassende Beurteilung der generellen Verträglichkeit

Die Behandlung mit Atezolizumab zeigte im Vergleich zur Chemotherapie ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil.

Die unter Atezolizumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) entsprachen, auch im hier untersuchten fragilen Patientenkollektiv, dessen bekanntem Sicherheitsprofil und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Es wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Zusätzlich war die Mehrzahl der aufgetretenen UE im Laufe der Studie reversibel.

Insgesamt traten UE jeglichen Grades und $UE \geq$ Grad 3 unter Behandlung mit Atezolizumab signifikant später auf als unter Chemotherapie. Insbesondere bei UE Grad 3 war hier ein Vorteil für den Atezolizumab-Arm zu sehen. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE Grad 4, UE Grad 5, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund eines UE bestand zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Zudem waren auf SOC-/PT-Ebene für SUE alle signifikanten Unterschiede zugunsten von Atezolizumab.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Atezolizumab eine bessere Alternative mit deutlich besserem Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur herkömmlichen Chemotherapie darstellt. Dies gilt insbesondere für die in dieser Studie untersuchte Patientengruppe, die durch fragile, multimorbide und für eine platinbasierte Therapie ungeeignete Patienten charakterisiert ist.

4.3.1.3.1.1.4.2 Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation B – SAS

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Vinorelbin oder Gemcitabin		Atezolizumab vs. Chemotherapie
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
IPSOS - finale Analyse vom 30.04.2022						
SAS	Autoimmunhämolytische Anämie	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Hämophagozytische Lymphohistiocytosis	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose, Laborauffälligkeiten)	228	22 (9,6)	113	5 (4,4)	1,46 [0,54; 3,95]; 0,4568
	Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose)	228	7 (3,1)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,1318
	Immunvermittelte Hepatitis (Laborauffälligkeiten)	228	17 (7,5)	113	5 (4,4)	1,06 [0,38; 2,98]; 0,9155
	Immunvermittelte Hyperthyreose	228	4 (1,8)	113	2 (1,8)	0,89 [0,16; 4,96]; 0,8980
	Immunvermittelte Hypophysitis	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Hypothyreose	228	21 (9,2)	113	1 (0,9)	7,58 [1,01; 57,01]; 0,0207
	Immunvermittelte Kolitis	228	3 (1,3)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,4300
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Enzephalitis	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Meningitis	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Myasthenia gravis	228	1 (0,4)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,5050
	Immunvermittelte Myokarditis	228	1 (0,4)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,4903

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Vinorelbin oder Gemcitabin		Atezolizumab vs. Chemotherapie
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	Immunvermittelte Myositis+ Rhabdomyolyse	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Myositis	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Rhabdomyolyse	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	228	1 (0,4)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,4795
	Immunvermittelte Nephritis	228	0 (0)	113	1 (0,9)	0 [0; n.b.]; 0,0066
	Immunvermittelte Pankreatitis	228	3 (1,3)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,2255
	Immunvermittelte Pneumonitis	228	10 (4,4)	113	3 (2,7)	1,15 [0,3; 4,37]; 0,8368
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelte Vaskulitis	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Immunvermittelter Ausschlag	228	33 (14,5)	113	9 (8,0)	1,65 [0,79; 3,47]; 0,1800
	Immunvermittelter Diabetes Mellitus	228	3 (1,3)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,4220
	Immunvermittelter Guillain-Barré-Syndrom	228	0 (0)	113	0 (0)	n.b.
	Infusionsbedingte Reaktion	228	1 (0,4)	113	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,4694
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test n.b.: nicht berechenbar						

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund werden AESI, neben der gesamthaften Betrachtung aller aufgetretenen UE im Abschnitt „generelle Verträglichkeit“,

im Folgenden isoliert betrachtet und analysiert. Da AESI UE darstellen, die dementsprechend spezifisch für Atezolizumab definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten im Vergleich zur Chemotherapie zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits bekannten Sicherheitsprofil überein.

Im Verlauf der Studie wurden AESI jeglichen Grades in der Zulassungspopulation B bei 128 Patienten (55,7 %) unter Behandlung mit Atezolizumab und bei 26 Patienten (23,0 %) unter Vinorelbin/Gemcitabin-basierter Chemotherapie dokumentiert. Die Mehrheit der beobachteten AESI waren milder bis moderater Ausprägung (83,1 % im Atezolizumab-Arm vs. 90 % im Chemotherapie-Arm). In beiden Behandlungsarmen entwickelte sich über die Hälfte der aufgetretenen Ereignisse bis zum Datenschnitt vollständig zurück (68,8 % unter Atezolizumab und 71,4 % unter Chemotherapie).

AESI, die in beiden Armen am häufigsten beobachtet wurden, aber keine statistische Signifikanz zeigten, waren „Immunvermittelter Ausschlag“ (33 Patienten (14,5 %) unter Atezolizumab vs. 9 Patienten (8,0 %) unter Chemotherapie; HR [95 %-KI]: 1,65 [0,79; 3,47]; 0,1800) und „Immunvermittelte Hepatitis“ (22 Patienten (9,6 %) unter Atezolizumab vs. 5 Patienten (4,4 %) unter Chemotherapie; HR [95 %-KI]: 1,46 [0,54; 3,95]; 0,4568). Bei der „Immunvermittelten Hepatitis“ handelt es sich größtenteils um Laborauffälligkeiten, sodass hier eine klinische Relevanz mit hoher Wahrscheinlichkeit für die Patienten ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich trat im Atezolizumab-Arm bei 21 Patienten (9,2 %) eine „Immunvermittelte Hypothyreose“ auf, welche unter Chemotherapie bei einem Patienten (0,9 %) beobachtet wurde (HR [95 %-KI]: 7,58 [1,01; 57,01]; 0,0207). Die drei genannten AESI entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und lassen sich im klinischen Alltag gut behandeln. Weitere AESI traten bei weniger als 5 % der Patienten auf.

Zusammenfassende Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit

Aufgrund des Wirkstoff-spezifischen Konzepts der AESI und der grundsätzlich verschiedenen Wirkmechanismen von Atezolizumab als Krebsimmuntherapie und der Vinorelbin/Gemcitabin-basierten Chemotherapie war eine Häufung der untersuchten AESI im Atezolizumab-Arm zu erwarten. In der Studie traten AESI in der Zulassungspopulation B bei 128 Patienten (55,7 %) unter Therapie mit Atezolizumab und bei 26 Patienten (23,0 %) unter Chemotherapie auf. Die aufgetretenen AESI waren zum Großteil von milder bis moderater Ausprägung und stellten zudem eine bekannte sowie mit Kortikosteroiden gut behandelbare Gruppe immunvermittelter Ereignisse dar. In der Gesamtschau lässt sich demnach festhalten, dass die aufgetretenen AESI größtenteils mild, gut behandelbar und reversibel waren und sich hieraus für die spezifische Verträglichkeit ebenfalls kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die Gabe von Atezolizumab ergibt.

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

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

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

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 4.3.1.3.1.¹⁶

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 Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppe	Wirksamkeit	PRO	Verträglichkeit
Alter	√	√	√
Geschlecht	√	√	√
Geografische Region	√	√	√
ECOG-PS	√	√	√
Ethnische Zugehörigkeit/ Ethnizität	√	√	-
Raucherstatus	√	√	-
Tumorhistologie per eCRF	√	√	-
Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF	√	√	-
Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF	√	√	-
Anzahl der Organe mit Metastasen	√	√	-
Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline	√	√	-
PD-L1 Status nach SP263	√	√	-

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-43. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Patienten der Zulassungspopulation B – EAS für die Wirksamkeitsendpunkte und der Zulassungspopulation B – SAS für die Verträglichkeitsendpunkte.

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

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

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

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, PROs und Verträglichkeit eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-44 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. **Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurde keine Subgruppe als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.**

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

Tabelle 4-44: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

IPSOS	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Test- ergebnisse bei $\alpha=0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*		
Alter	4	7	25	36	0	0	0	0	1,8	nein
Geschlecht	4	7	24	35	0	1	1	2	1,8	**
Geografische Region	2	3	0	5	0	0	0	0	0,3	nein
ECOG-PS	2	4	3	9	0	0	0	0	0,5	nein
Ethnische Zugehörigkeit/ Ethnizität	2	0	9	11	0	0	0	0	0,6	nein
Raucherstatus	2	0	18	20	0	0	1	1	0,9	nein
Tumorhistologie per eCRF	4	0	25	29	1	0	1	2	1,5	**
Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF	2	0	0	2	0	0	0	0	0,1	nein
Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF	2	0	12	14	1	0	0	1	0,7	**
Anzahl der Organe mit Metastasen	4	0	25	29	0	0	0	0	1,5	nein

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

IPSOS	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*		
Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline	4	0	25	29	0	0	1	1	1,5	nein
PD-L1-Status nach SP263	2	0	25	27	1	0	0	1	1,4	nein
<p>* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner oder gleich ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.</p>										

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

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

Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden. Bei keiner der untersuchten Subgruppen zeigte sich ein systematischer und signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppenkategorien.

Fazit

In allen untersuchten Tests auf Heterogenität gab es keine Fälle mit qualitativer Interaktion. Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ein homogenes Bild und es liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 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.

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

Tabelle 4-45: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B – EAS

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnische Zugehörigkeit/ Ethnizität	Raucherstatus	Tumorhistologie per eCRF	Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF	Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF	Anzahl der Organe mit Metastasen	Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline	PD-L1-Status nach SP263	
Endpunkt/Skala													
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022													
Mortalität													
OS	0,4826	0,4802	0,7809	0,9502	0,4498	0,5435	0,8773	0,3730	0,6323	0,7467	0,6613	0,2862	
Morbidität													
PFS (Prüfarzt-basiert)	0,6947	0,4458	0,7202	0,8167	0,7001	0,4175	0,6514	0,2743	0,0136	0,5948	0,6078	0,0294	
ORR (Prüfarzt-basiert, bestätigt)	0,2969	0,9008	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,0224	n.i.	n.i.	0,5551	0,7251	n.i.	
DOR (Prüfarzt-basiert, bestätigt)	0,7515	0,2211	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,5227	n.i.	n.i.	0,9948	0,1661	n.i.	

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

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a											
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnische Zugehörigkeit/ Ethnizität	Raucherstatus	Tumorhistologie per eCRF	Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF	Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF	Anzahl der Organe mit Metastasen	Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline	PD-L1-Status nach SP263
Endpunkt/Skala												
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30</i>												
Fatigue	0,5817	0,2786	n.i.	0,2572	0,7935	0,6880	0,1588	n.i.	0,0587	0,2422	0,2599	0,5992
Übelkeit und Erbrechen	0,4760	0,5609	n.i.	n.i.	0,6252	n.i.	0,6150	n.i.	n.i.	0,9479	0,2257	0,1558
Schmerz	0,4286	0,4741	n.i.	n.i.	0,4200	0,7890	0,9099	n.i.	0,5143	0,8915	0,8770	0,6450
Dyspnoe	0,7121	0,3735	n.i.	n.i.	n.i.	0,0036	0,3651	n.i.	0,6783	0,9620	0,6303	0,0502
Appetitlosigkeit	0,6392	0,5157	n.i.	n.i.	0,6167	0,9153	0,1075	n.i.	n.i.	0,9374	0,8805	0,1182
Schlaflosigkeit	0,0944	0,5173	n.i.	n.i.	0,3869	0,0905	0,8993	n.i.	0,6885	0,5019	0,6980	0,9943
Verstopfung	0,1661	0,1257	n.i.	n.i.	n.i.	0,1077	0,6124	n.i.	0,2904	0,6533	0,2659	0,5227
Diarrhö	0,6947	0,7315	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,1471	n.i.	n.i.	0,7095	0,4290	0,7468

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

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a											
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnische Zugehörigkeit/ Ethnizität	Raucherstatus	Tumorhistologie per eCRF	Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF	Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF	Anzahl der Organe mit Metastasen	Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline	PD-L1-Status nach SP263
Endpunkt/Skala												
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13</i>												
Dyspnoe	0,8359	0,4216	n.i.	n.i.	n.i.	0,2553	0,9207	n.i.	0,7090	0,8623	0,3972	0,7508
Schluckbeschwerden	0,5687	0,4566	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,3880	n.i.	n.i.	0,5466	0,4428	0,7990
Husten	0,4777	0,4781	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,2414	n.i.	n.i.	0,9542	0,8832	0,8445
Bluthusten	0,4488	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,1845	n.i.	n.i.	0,7047	0,7031	0,5693
Schmerzen (Brust)	0,6228	0,7342	n.i.	n.i.	n.i.	0,6040	0,5915	n.i.	n.i.	0,4234	0,3523	0,0869
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,4941	0,6895	n.i.	n.i.	n.i.	0,9396	0,8543	n.i.	n.i.	0,4957	0,4612	0,7633
Schmerzen (Andere)	0,5478	0,3322	n.i.	0,9930	n.i.	0,2233	0,8653	n.i.	0,4487	0,8142	0,6700	0,8665
Mundschmerzen	0,5969	0,5351	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,9550	n.i.	n.i.	0,3109	0,5567	0,9519
Periphere Neuropathie	0,9923	0,0245	n.i.	0,1275	0,2634	0,3719	0,2096	n.i.	n.i.	0,6177	0,9693	0,4710
Alopezie	0,5945	0,2541	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,6561	n.i.	n.i.	0,9260	0,0072	0,8001

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

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnische Zugehörigkeit/ Ethnizität	Raucherstatus	Tumorhistologie per eCRF	Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF	Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF	Anzahl der Organe mit Metastasen	Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline	PD-L1-Status nach SP263	
Endpunkt/Skala													
<i>Subjektiver Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D-5L VAS</i>													
EQ-5D-5L VAS	0,9174	0,1136	n.i.	n.i.	n.i.	0,1216	0,0173	n.i.	n.i.	0,2649	0,3207	0,9472	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30</i>													
Globaler Gesundheitsstatus	0,8410	0,5165	n.i.	n.i.	n.i.	0,3234	0,1743	n.i.	0,7820	0,7895	0,9199	0,1517	
Kognitive Funktion	0,5086	0,5770	n.i.	n.i.	0,1717	0,8836	0,3578	n.i.	n.i.	0,2866	0,5975	0,1737	
Emotionale Funktion	0,8482	0,3612	n.i.	n.i.	n.i.	0,1783	0,5625	n.i.	0,0734	0,7164	0,1914	0,7643	
Körperliche Funktion	0,3408	0,9346	n.i.	n.i.	0,1750	0,6867	0,4907	n.i.	0,2477	0,1264	0,3124	0,1707	
Soziale Funktion	0,5072	0,2640	n.i.	n.i.	n.i.	0,8328	0,5583	n.i.	0,3743	0,3470	0,9415	0,4825	
Rollenfunktion	0,5804	0,4229	n.i.	n.i.	0,4663	0,7711	0,4980	n.i.	0,6466	0,2845	0,2416	0,0878	

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

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a											
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnische Zugehörigkeit/ Ethnizität	Raucherstatus	Tumorhistologie per eCRF	Vorliegen von Hirnmetastasen per eCRF	Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF	Anzahl der Organe mit Metastasen	Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline	PD-L1-Status nach SP263
Endpunkt/Skala												
<p>a: Likelihood-Ratio-Test</p> <p>n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet und/oder in den Responder-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.</p> <p>Fett markiert sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05)</p>												

Tabelle 4-46: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B – SAS

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest ^a			
		Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS
Endpunkt/Skala					
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022					
Generelle Verträglichkeit					
Patienten mit UE		0,8680	0,4047	0,9819	0,9767
Patienten mit UE ≥ Grad 3		0,8193	0,8082	0,7798	0,6514
Patienten mit UE Grad 3		0,4749	0,9392	0,5469	0,8503
Patienten mit UE Grad 4		0,4916	0,9556	n.i.	n.i.
Patienten mit UE Grad 5		0,9751	0,6493	n.i.	n.i.
Patienten mit SUE		0,4903	0,3929	n.i.	0,6302
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE		0,8526	0,0161	n.i.	n.i.
a: Likelihood-Ratio-Test					
Fett markiert sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05)					

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.

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Geschlecht aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

Studie – Cut-off		Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Behandlungseffekt	
Pop	Skala/Endpunkt Kategorie	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	Interaktion p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022					
EAS / SAS	<i>EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie</i>				
	männlich	47/165 (28,5)	14/77 (18,2)	1,36 [0,75; 2,49] 0,3101	0,0245
	weiblich	13/64 (30,3)	14/38 (36,8)	0,41 [0,19; 0,91] 0,0230	
	<i>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</i>				
	männlich	20/165 (12,1)	13/75 (17,3)	0,35 [0,17; 0,76] 0,0053	0,0161
weiblich	14/63 (22,2)	4/38 (10,5)	1,63 [0,52; 5,11] 0,3980		
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test					

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Raucherstatus aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

Studie – Cut-off		Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Behandlungseffekt	
Pop	Skala Kategorie	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	Interaktion p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022					
EAS	Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe				
	Niemals	11/27 (40,7)	0/11 (0,0)	n.b. [0,0; n.b.] 0,0124	0,0036
	Aktuell	12/46 (26,1)	6/23 (26,1)	0,49 [0,17; 1,39] 0,1726	
	Ehemalig	49/156 (31,4)	21/81 (25,9)	1,07 [0,64; 1,80] 0,7952	
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test					

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Tumorphistologie per eCRF aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

Studie – Cut-off		Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Behandlungseffekt	
Pop	Endpunkt Kategorie	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR/RR [95 %- KI] ^a ; p-Wert ^b	Interaktion p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022					
EAS	ORR (Prüfarzt-basiert, bestätigt)				
	Plattenepithelial	17/89 (19,1)	1/42 (2,4)	8,02 [1,10; 58,29] 0,0396	0,0224
	Nicht-plattenepithelial	19/101 (18,8)	10/60 (16,7)	1,13 [0,56; 2,26] 0,7331	
	Subjektiver Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D VAS				
	Plattenepithelial	30/106 (28,3)	14/51 (27,5)	0,52 [0,27; 1,01] 0,0513	0,0173
	Nicht-plattenepithelial	36/123 (29,3)	10/64 (15,6)	1,66 [0,82; 3,39] 0,1561	
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test					

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Vorliegen von Lebermetastasen per eCRF aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

Studie – Cut-off		Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Behandlungseffekt	
Pop	Skala/Endpunkt Kategorie	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	Interaktion p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022					
EAS	PFS				
	Ja	32/32 (100,0)	16/18 (88,9)	1,56 [0,83; 2,92] 0,1655	0,0136
	Nein	184/194 (93,4)	88/97 (90,7)	0,79 [0,61; 1,02] 0,0715	
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test					

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen zur Baseline aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

Studie – Cut-off		Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Behandlungseffekt	
Pop	Skala Kategorie	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	Interaktion n p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022					
EAS	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 - Alopezie -				
	< Median	24/117 (20,5)	14/58 (24,1)	0,70 [0,36; 1,38] 0,3001	0,0072
	≥ Median	9/112 (8,0)	18/57 (31,6)	0,15 [0,06; 0,35] < 0,0001	
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test					

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für die Subgruppe PD-L1-Status nach SP263 aus RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Atezolizumab	Vinorelbin oder Gemcitabin	Behandlungseffekt	
Pop	Endpunkt Kategorie	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	Interaktio n p-Wert ^c
IPSOS – finale Analyse vom 30.04.2022					
EAS	PFS				
	TC < 50 %	200/211 (94,8)	95/103 (92,2)	0,96 [0,75; 1,23] 0,7399	0,0294
	Unbekannt	16/18 (88,9)	9/12 (75,0)	0,20 [0,07; 0,57] 0,0013	
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test					

Ergebnisse für Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, befinden sich im separaten Anhang 4-G.

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

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-53: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
IPSOS	Studienbericht (101)
	Studienregistereinträge (99, 100); aus CENTRAL (94–96)
	Studienpublikation & Erratum (97, 98)

Studienbericht:

- 1) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report, Study MO29872 (IPSOS) - A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy. Report No. 1122003, July 2023: Stand: 27.07.2023; 2023

Registereinträge:

- 2) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: CTRI/2017/11/010690. A clinical trial to study the efficacy and safety of Atezolizumab compared with standard Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01887708/full> [aufgerufen am: 19.06.2023].
- 3) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2015-004105-16-ES. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients with Treatment-Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIB Not Amenable For Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01884609/full> [aufgerufen am: 19.06.2023].
- 4) Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-

Containing Therapy: Stand: 31.05.2018. URL:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01588710/full>
[aufgerufen am: 19.06.2023]

- 5) Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With a Single-Agent Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited For Platinum-Doublet Chemotherapy (IPSOS): Stand: 07.11.2023. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786> [aufgerufen am: 13.08.2024].
- 6) F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2015-004105-16. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIB Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited for Platinum-Containing Therapy. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004105-16/DE/> [aufgerufen am: 13.08.2024]

Studienpublikation und Erratum

- 7) Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*; 402(10400):451–63, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2
- 8) Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B et al. Erratum for: First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*; 402(10400):450, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01581-7.

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 4-54: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit Pembrolizumab oder Cemiplimab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurde keine geeignete RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab identifiziert, in welcher Roche ein Sponsor ist.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-54 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-54 haben den Stand zum 13.08.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-54 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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.

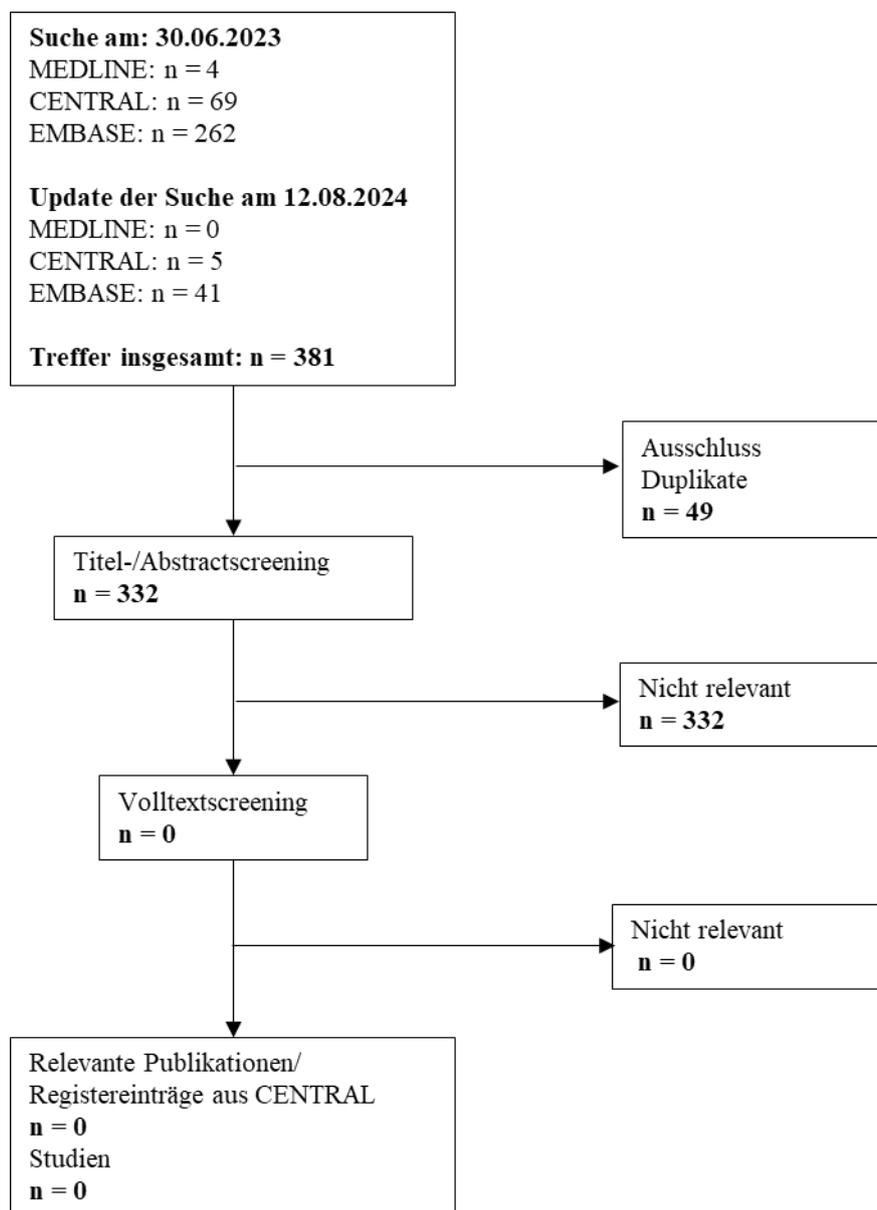


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche im Anwendungsgebiet wurde am 30.06.2023 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Ein Update der Suche erfolgte am 12.08.2024. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A2 dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 381 Treffer. Nach Ausschluss von 49 Duplikaten wurden die verbliebenen 332 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abschnitt 4.2.3.5) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden.

Anhand Titel/Abstract wurden alle Dokumente als nicht relevant eingestuft. Somit wurden keine relevanten RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche zur Beantwortung der Fragestellung zur Zulassungspopulation A identifiziert.

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 4-54) 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 4-56: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche

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)
Es konnte über die Studienregistersuche keine relevante Studie mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche für die Zulassungspopulation A identifiziert werden.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-56 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-56 haben den Stand zum 13.08.2024.

Die Recherche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov und EU-CTR wurde am 13.08.2024 durchgeführt.

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche keine relevante Studie mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche identifiziert werden.

Da im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für die Zulassungspopulation A identifiziert werden konnte, wurde keine Suche über das Suchportal der EMA oder AMIce durchgeführt.

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 4-54) 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 4-57: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

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)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-57 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.

Da im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern keine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für die Zulassungspopulation A identifiziert werden konnte, wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) 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 4.3.2.1.4 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 4-58: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

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])
Es konnten keine relevanten RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche identifiziert werden.						
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.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Es konnten keine relevanten RCT mit Pembrolizumab oder Cemiplimab für indirekte Vergleiche für die Zulassungspopulation A identifiziert werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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.**

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

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie IPSOS der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie IPSOS um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Dementsprechend kann von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden. Aufgrund der bekannten Toxizitäten im Zusammenhang mit einer Monotherapie bzw. dem allgemein sich stark unterscheidenden Verträglichkeitsprofil, der Applikationsart (teilweise p.o.) und dem Behandlungszyklus (teilweise 28 Tage) der Chemotherapien mit Vinorelbin oder Gemcitabin (z. B. Alopezie, Neutropenie, febrile Neutropenie) und Atezolizumab wurde die Studie im offenen Design durchgeführt. Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab. Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, sowie die Verträglichkeitsendpunkte UE \geq Grad 3, UE Grad 3, 4, 5 und SUE von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Fazit

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei Patienten, die aufgrund ihrer Tumorerkrankung eine aktive onkologische Therapie benötigen und wünschen, jedoch nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht voll therapiefähig sind, sind die Therapieoptionen deutlich eingeschränkt. Zudem ist die Evidenzlage für diese Patienten gering, da sie in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen sind.

Die Studie IPSOS untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kamen) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, die noch keine vorherige Therapie in der palliativen Therapiesituation erhalten hatten. Die Patienten waren zudem nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet. Dies war in der Studie definiert als schlechter Allgemeinzustand (ECOG-PS 2-3) oder ECOG 0-1 in Verbindung mit einem Alter von mindestens 70 Jahren und erheblichen Komorbiditäten oder einer anderen Kontraindikation gegenüber einer platinbasierten Therapie.

Somit wurden gezielt fragile, multimorbide und nicht für eine platinbasierte Therapie geeignete Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie begründeten eine Indikationserweiterung von Atezolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer, NSCLC), die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (1, 2).

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens kam es zu einer genaueren Definition von Platin-Uneignung, welche nicht mehr alle Patienten der Studie IPSOS umfasste. Die Kriterien, die hierfür zugrunde liegen, werden in der Fachinformation wie folgt definiert:

- Alter > 80 Jahre oder
- ECOG-PS von 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder
- Alter \geq 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind. Zudem sind Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation gemäß der Fachinformation in Abschnitt 5.1 nicht von der Zulassung umfasst (1, 2). Aus dieser beschriebenen Population ergibt sich insgesamt die „**Zulassungspopulation**“.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch zur ZVT vom 24.02.2023 für das AWG „Tecentriq als Monotherapie ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben.“ zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit der PD-L1-Expression bestimmt (3). Daraus ergeben sich:

- Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der TC
- Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC.

Für das vorliegende Dossier ergeben sich daher folgende Teilpopulationen:

- Zulassungspopulation A:

Die **Zulassungspopulation A** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50%**, die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen**.

- Zulassungspopulation B:

Die **Zulassungspopulation B** ist definiert als **Patienten mit einer PD-L1-Expression <50% und unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus**, die die zuvor genannten und **in der Fachinformation definierten Kriterien für die Uneignung für eine platinbasierte Therapie erfüllen**.

Für die Zulassungspopulation A konnte keine geeignete Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab oder Cemiplimab als Monotherapie identifiziert werden, deshalb wird auf die Darstellung der Ergebnisse für diese Teilpopulation der Studie IPSOS verzichtet. Somit ist für diese Patienten gemäß der Methodik des IQWiG und des G-BA kein Zusatznutzen ableitbar. Aus Sicht von Roche besteht jedoch ein patientenrelevanter Nutzen auch für diese Population.

Für die Zulassungspopulation B (Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC oder unbekanntem Expressionsstatus, die den Kriterien der Uneignung für Platin aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation entsprechen) erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte basierend auf den Daten aus der RCT IPSOS, in welcher Atezolizumab mit Vinorelbin oder Gemcitabin verglichen wird. Die vom G-BA festgelegte ZVT wurde dabei adäquat umgesetzt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie IPSOS für Patienten der Zulassungspopulation B anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Die Daten der Zulassungspopulation B der Studie IPSOS zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; $p = 0,0253$) mit einer Reduktion des Sterberisikos um 24 % unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber der Monochemotherapie. Das mediane OS wurde durch die Therapie mit Atezolizumab bei diesem multimorbiden Patientenkollektiv klinisch relevant um 2,2 Monate verlängert (medianes OS: Atezolizumab-Arm 10,2 Monate; Chemotherapie-Arm 8,0 Monate).

Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 23,9 % im Atezolizumab-Arm und bei 10,7 % im Chemotherapie-Arm.

Für Patienten mit einer niedrigen oder fehlenden PD-L1-Expression (PD-L1 < 50 %), die eine platinbasierte Kombinationstherapie aufgrund oben genannter Kriterien nicht erhalten können bietet Atezolizumab einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zur einzigen weiteren zugelassenen und in den Leitlinien aufgeführten Therapiemöglichkeit, einer Monotherapie mit

einem Drittgenerations-chemotherapeutikum. Somit liegen erstmals belastbare klinische Daten für ein Patientenkollektiv vor, das bisher von klinischen Studien meist ausgeschlossen war.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier werden mit palliativer Intention behandelt. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (107). Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität und eine weitere nachfolgende Therapie, insbesondere für dieses fragile Patientenkollektiv hinausgezögert werden.

In der Zulassungspopulation B war das mediane PFS mit 4,2 Monate im Atezolizumab-Arm und 4,2 Monaten im Chemotherapie-Arm vergleichbar (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,68; 1,10]; $p = 0,2223$).

Tumoransprechen

Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen (auch beim Lungenkarzinom) oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dieser kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von Patienten als positiv empfunden (23). In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus (24–27).

Die ORR zeigte im Atezolizumab-Arm mit 18,9 % einen höheren Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen als im Chemotherapie-Arm (10,8 %), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz: RR [95 %-KI]: 1,72 [0,92; 3,22]; $p = 0,0896$.

Die DOR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,19; 0,95]; $p = 0,0326$). Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion um 57 % unter einer Therapie mit Atezolizumab. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens war im Atezolizumab-Arm deutlich länger als unter Chemotherapie und betrug 13,7 Monaten unter Atezolizumab vs. 8,2 Monate unter Monochemotherapie.

Zusätzlich zum numerischen Vorteil in der ORR, sprechen die Patienten signifikant länger auf die Therapie mit Atezolizumab an, die mediane Dauer des objektiven Ansprechens wurde unter Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie nahezu verdoppelt.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigte sich für „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Monochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,31; 0,85]; $p = 0,0081$). Für „Verstopfung“ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zu Monochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95]; $p = 0,0284$). Für alle anderen Symptomskalen/Einzelitems wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 zeigte beim behandlungsbedingten Symptom Alopezie einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,23; 0,65]; $p = 0,0002$). In Bezug auf die weiteren Symptomskalen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität.

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Fazit Morbidität

Für die Endpunkte zur Morbidität wird insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte.

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte für die emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,93]; $p = 0,0193$). Die Risikoreduktion betrug 40 %. Für die weiteren Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen beansprucht.

Verträglichkeit

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

Die Behandlung mit Atezolizumab zeigte im Vergleich zur Chemotherapie ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil.

Die unter Atezolizumab aufgetretenen UE entsprachen auch im hier untersuchten fragilen Patientenkollektiv, dessen bekanntem Sicherheitsprofil und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Es wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Zusätzlich war die Mehrzahl der aufgetretenen UE im Laufe der Studie reversibel.

Insgesamt traten UE jeglichen Grades (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]; $p < 0,0001$) und $UE \geq$ Grad 3 (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,49; 0,89]; $p = 0,0064$) unter Behandlung mit Atezolizumab signifikant später auf als unter Chemotherapie.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE Grad 3 war ein signifikanter Vorteil für den Atezolizumab-Arm zu sehen. Bei UE Grad 4, UE Grad 5, SUE und Therapieabbruch aufgrund eines UE bestand zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Bei SUE auf SOC-/PT-Ebene traten die signifikanten Unterschiede ausschließlich zum Vorteil von Atezolizumab auf.

Aufgrund des Wirkstoff-spezifischen Konzepts der AESI und der grundsätzlich verschiedenen Wirkmechanismen von Atezolizumab als Krebsimmuntherapie und der Vinorelbin/Gemcitabin- Monochemotherapie war eine Häufung der untersuchten AESI im Atezolizumab-Arm zu erwarten. Die aufgetretenen AESI waren zum Großteil von milder bis moderater Ausprägung (Grad 1 oder 2) und stellten zudem eine bekannte sowie mit Kortikosteroiden gut behandelbare Gruppe immunvermittelter Ereignisse dar.

Hervorzuheben ist an dieser Stelle noch einmal die Patientengruppe, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurde. Gerade das Ausbleiben neuer Sicherheitssignale auch bei fragilen, multimorbiden und nicht für eine platinbasierte Therapie als geeignet eingestuft Patienten, verdeutlicht ein gutes und verträgliches Sicherheitsprofil von Atezolizumab. Damit stellt die Therapie mit Atezolizumab eine besser verträgliche Alternative zur bisherigen Chemotherapie dar.

Für den Endpunkt **Verträglichkeit** wird insgesamt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

Subgruppenanalysen

Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent einen Unterschied in Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

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

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse der Zulassungspopulation B der Studie IPSOS sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-70: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT IPSOS mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation B

IPSOS Finale Analyse vom 30.04.2022 Dimension/ Endpunkt		Atezolizumab n/N (%)	Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen	
Mortalität						
	OS	197/229 (86,0) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 10,2 [8,5; 12,0]	102/115 (88,7) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 8,0 [5,8; 10,9]	HR ^a : 0,76 [0,59; 0,97]; p^b = 0,0253	Beträchtlicher Zusatznutzen	
	2 Jahres OS	51/229 (22,3) OS-Rate [95 %-KI] 23,9 [18,3; 29,6]	11/115 (9,6) OS-Rate [95 %-KI] 10,7 [4,7; 16,6]	Rate Ratio: 0,45 [0,41; 0,49]; p^c < 0,00001		
Morbidität						
	INV-PFS	216/229 (94,3) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 4,2 [3,3; 5,5]	104/115 (90,4) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 4,2 [3,0; 5,7]	HR ^a : 0,86 [0,68; 1,10]; p^b = 0,2223	Geringer Zusatznutzen	
	INV-ORR (bestätigt)	36/190 (18,9)	11/102 (10,8)	RR ^d : 1,72 [0,92; 3,22]; p^c = 0,0896		
	INV-DOR (bestätigt)	30/36 (83,3) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 13,7 [5,8; 20,3]	11/11 (100) Median in Mon. [95 %-KI] ^a : 8,2 [4,8; 11,6]	HR ^a : 0,43 [0,19; 0,95]; p^b = 0,0326		
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30^{f,g}</i>						
	Verstopfung	57/229 (24,9)	34/115 (29,6)	HR ^a : 0,61 [0,39; 0,95] 0,0284		
	Diarrhö	38/229 (16,6)	28/115 (24,3)	HR ^a : 0,51 [0,31; 0,85] 0,0081		
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.						
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13^g</i>						
	Alopezie	33/229 (14,4)	32/115 (27,8)	HR ^a : 0,39 [0,23; 0,65] 0,0002		
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.						
<i>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS^h</i>						
	EQ-5D VAS	66/229 (28,8)	24/115 (20,9)	HR ^a : 0,96 [0,59; 1,56] 0,8793		

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

IPSOS Finale Analyse vom 30.04.2022 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%)	Vinorelbin oder Gemcitabin n/N (%)	Atezolizumab vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30^g</i>				Geringer Zusatznutzen
Emotionale Funktion	63/229 (27,5)	36/115 (31,3)	HR ^a : 0,60 [0,39; 0,93] 0,0193	
Für alle weiteren Items des EORTC QLQ C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.				
Verträglichkeit				
Patienten mit UE	212/228 (93,0)	111/113 (98,2)	HR ⁱ : 0,52 [0,41; 0,67] < 0,0001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Patienten mit UE ≥ Grad 3	135/228 (59,2)	70/113 (61,9)	HR ⁱ : 0,66 [0,49; 0,89] 0,0064	
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	120/228 (52,6)	59/113 (52,2)	HR ⁱ : 0,70 [0,51; 0,97] 0,0317	
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	24/228 (10,5)	13/113 (11,5)	HR ⁱ : 0,60 [0,30; 1,23] 0,1603	
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	32/228 (10,4)	10/113 (8,8)	HR ⁱ : 0,96 [0,45; 2,02] 0,9081	
Patienten mit SUE	119/228 (52,2)	44/113 (38,9)	HR ⁱ : 1,11 [0,78; 1,58] 0,5604	
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	34/228 (14,9)	17/113 (15,0)	HR ⁱ : 0,59 [0,32; 1,09] 0,0893	
Patienten mit AESI Die aufgetretenen AESI waren bekannt und größtenteils mild bis moderat, gut behandelbar und reversibel, und es wurden keine neuen therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.				
Zusatznutzen insgesamt				Beträchtlicher Zusatznutzen
<p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: z-Test</p> <p>d: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (ARR). Stratifiziert (RR, ARR) bzw. adjustiert (OR) nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS)</p> <p>e: Wald-Test</p> <p>f: Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>g: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung</p> <p>h: Validierte MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung</p> <p>i: Unstratifizierte Analyse</p>				

GESAMTFAZIT

Mit Atezolizumab steht nun erstmals eine Krebsimmuntherapie für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 %, die für eine platinbasierte Therapie aufgrund Ihres schlechten Allgemeinzustands, hohen Alters und/oder vielen relevanten Komorbiditäten ungeeignet sind (vgl. Abschnitt 4.1 und 5.1 der Fachinformation zu Atezolizumab), als palliative Erstlinientherapie zur Verfügung. Atezolizumab ist im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin im Gesamtüberleben, bei der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei der Verträglichkeit überlegen und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für dieses multimorbide und fragile Patientenkollektiv.

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

In der Zulassungspopulation B der Studie IPSOS zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben: Das Sterberisiko konnte um **24 %** reduziert werden.

Der Vorteil im Gesamtüberleben wird durch ein signifikant längeres Ansprechen auf die Therapie bekräftigt: die mediane Dauer des objektiven Ansprechens wurde unter Atezolizumab im Vergleich zur Monochemotherapie nahezu verdoppelt. Die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren im Vergleich zur Monochemotherapie signifikant besser.

Für die Zulassungspopulation B der Studie IPSOS zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE jeglichen Grades und der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE-Grad 3-5) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Es konnte somit neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens, einem verlängerten Ansprechen auf die Therapie sowie einer besseren Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur ZVT eine deutlich bessere Verträglichkeit bei einem fragilen Patientenkollektiv, das in der Regel aufgrund ihrer Komorbiditäten aus Studien ausgeschlossen wird, gezeigt werden.

Für die Zulassungspopulation A kann aus methodischen Gründen der Zusatznutzen nicht beurteilt werden.

Die Ergebnisse der IPSOS-Studie, die der Zulassung zugrunde liegt, zeigt, dass Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Status von einer Monotherapie mit Atezolizumab bei Platin-Uneignung profitieren können. So haben die positiven Ergebnisse der IPSOS-Studie bereits vor Zulassung durch die EMA mit Hinweis auf Off-Label-Use Einzug in die S3-Leitlinienempfehlungen für das Lungenkarzinom gefunden: NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder

älteren Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden (80).

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

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung.	Patientenrelevanter Nutzen, der aus methodischen Gründen nicht beurteilbar ist.
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression < 50 % der TC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung.	Beträchtlich

Die Ergebnisse der IPSOS-Studie, die der Zulassung zugrunde liegt, zeigt, dass Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Status von einer Monotherapie mit Atezolizumab bei Platin-Uneignung profitieren können.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) 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.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700> [aufgerufen am: 29.08.2024].
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® SC 1.875 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266> [aufgerufen am: 29.08.2024].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-311: Datum des Gespräches: 24.02.2023; 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juni 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.08.2024 B4, in Kraft getreten am 29. August 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3559/VerfO_2024-06-20_iK_2024-08-29.pdf [aufgerufen am: 17.09.2024].
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Stand: 19.7.2023. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [aufgerufen am: 19.08.2024].
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Juli 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 254) geändert worden ist: Stand: 30.07.2024. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0: Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
8. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5, 2006.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Dossiererstellung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie->

- anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern [aufgerufen am: 15.08.2024].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. IQWiG-Berichte – Nr. 1742 (Projekt: GA23-03): Stand: 07.03.2024. URL: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf [aufgerufen am: 15.08.2024].
 11. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry.: Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [aufgerufen am: 28.08.2024].
 12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5.: Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80; Auftrag: A10-05; Version: 1.1: Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
 14. 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*; 45(2):228–47, 2009. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010: Stand: 26.11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
 16. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: A discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*; 16(6):657–70, 2015. doi: 10.1007/s10198-014-0622-4.
 17. openPetition. WIR FORDERN DIE WAHRUNG VON PATIENTENINTERESSEN BEI DER BEURTEILUNG VON KREBSSTUDIEN DURCH DEN G-BA. URL: <https://www.openpetition.de/petition/statistik/wir-fordern-die-wahrung-von-patienteninteressen-bei-der-beurteilung-von-krebsstudien-durch-den-g-ba> [aufgerufen am: 28.08.2024].
 18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*; 92(3):205–16, 2000.

19. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*; 21(7):1404–11, 2003. doi: 10.1200/JCO.2003.08.072.
20. 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*; 23(13):2946–54, 2005. doi: 10.1200/JCO.2005.05.153.
21. 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*; 20(3):460–4, 2009. doi: 10.1093/annonc/mdn670.
22. 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)*; 17(1):26–32, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00798.x.
23. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: Current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev*; 4(1):2, 2014. doi: 10.1186/2191-1991-4-2.
24. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*; 20(17):3665–73, 2002. doi: 10.1200/JCO.2002.08.057.
25. Shin DB, Bang S-M, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med Oncol*; 25(1):81–7, 2008. doi: 10.1007/s12032-007-0045-5.
26. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*; 106(3):494–504, 2006. doi: 10.1002/cncr.21637.
27. Wu Y-L, Fukuoka M, Mok TSK, Saijo N, Thongprasert S, Yang JCH et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: Post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer*; 81(2):280–7, 2013. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.03.004.
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Vandetanib: IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012 Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030 [Stand: 05.07.2012]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/vandetanib/vandetanib-dgho-stellungnahme-20120705.pdf/@@download/file/Vandetanib%20DGHO%20Stellungnahme%2020120705.pdf> [aufgerufen am: 28.08.2024].

29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 (Band 2). Eine Standortbestimmung.: Stand: 08.2013. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Axitinib.IQWiG Bericht Nr. 149, veröffentlicht am 2. Januar 2013. Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039: Stand: 22.01.2013. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/axitinib/axitinib-dgho-stellungnahme-20130122.pdf> [aufgerufen am: 28.08.2024].
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.
32. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer*; 36(14):1796–807, 2000.
33. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvd M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*: Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [aufgerufen am: 28.08.2024].
34. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
35. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer*, 1994.
36. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol*; 17(11):1698–704, 2006. doi: 10.1093/annonc/mdl183.
37. Larsson M, Ljung L, Johansson BBK. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: Correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)*; 21(5):642–9, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2354.2012.01346.x.
38. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the

- European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*; 29(1):89–96, 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0107.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). IQWiG-Berichte - Nr. 162. Auftrag: A13-13; Stand: 15.04.2013. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
40. Nakazawa K, Kurishima K, Tamura T, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H et al. Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer. *Oncol Lett*; 4(4):617–20, 2012. doi: 10.3892/ol.2012.792.
41. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*; 80(8 Suppl):1588–94, 1997.
42. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin*; 21(1):1-23, vii, 2003.
43. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: Their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol*; 20(14):3137–48, 2002. doi: 10.1200/JCO.2002.08.549.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 206 (Auftrag A13-41); Stand: 13.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC; Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 858. Auftrag: A19-83; Stand: 20.12.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3325/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-473.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 859. Auftrag: A19-84; Stand: 30.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3343/2020-04-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-486.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 868. Auftrag: A19-86; Stand: 13.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3367/2019-10-15_Nutzenbewertung_Atezolizumab_D-491.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
48. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument Version 3.0; Stand: 09.2019. URL: <https://euroqol.org/publications/user-guides/> [aufgerufen am: 28.08.2024].
49. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*; 8(8):997–1003, 2013. doi: 10.1097/JTO.0b013e318299243b.

50. Erbaycu AE, Goksel T, Eser E, Gursul KK, Basarik B, Oz A et al. The Assessment of the Effect of Changes in Lung Cancer Follow-up Period on the Quality of Life Using EQ-5D Questionnaire and Follow Data (AKAYAK-1 Multicenter Project). *UHOD*; 28(1):1–10, 2018. doi: 10.4999/uhod.182233.
51. Eser S, Göksel T, Erbaycu AE, Baydur H, Başarık B, Yanık AÖ et al. Comparison of generic and lung cancer-specific quality of life instruments for predictive ability of survival in patients with advanced lung cancer. *Springerplus*; 5(1):1833, 2016. doi: 10.1186/s40064-016-3492-7.
52. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*; 25(5):365–84, 2007. doi: 10.2165/00019053-200725050-00002.
53. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie): Stand: 19.09.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
54. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel): Stand: 19.09.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
55. 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: NSCLC, nicht-plattene epithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin): Stand: 02.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 3. August 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].

57. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims: Stand: 12.2009. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download> [aufgerufen am: 28.08.2024].
58. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004: Stand: 27.07.2005. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products_en.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
59. Smith AB, Cocks K, Parry D, Taylor M. Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: A comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Qual Life Res*; 23(3):971–6, 2014. doi: 10.1007/s11136-013-0534-2.
60. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*; 9:106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
61. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*; 11:353, 2011. doi: 10.1186/1471-2407-11-353.
62. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*; 38(10):1351–7, 2002.
63. Fang F-M, Liu Y-T, Tang Y, Wang C-J, Ko S-F. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer*; 100(2):425–32, 2004. doi: 10.1002/cncr.20010.
64. Efficace F, Therasse P, Piccart MJ, Coens C, van Steen K, Welnicka-Jaskiewicz M et al. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: An international multicenter study. *J Clin Oncol*; 22(16):3381–8, 2004. doi: 10.1200/JCO.2004.02.060.
65. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 25.0: Stand: 03.2022. URL: https://alt.meddra.org/files_acrobat/intguide_25_0_English.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
66. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0: Stand: 14.06.2010. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
67. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol (MO29872) Version 8 - A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab

- Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment-Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIb Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy: Stand: 09.05.2023; 2023.
68. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - CPMP/ICH/379/95: Stand: 03.1994. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
 69. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers.: Stand: 02.2012. URL: <https://www.fda.gov/media/78220/download> [aufgerufen am: 28.08.2024].
 70. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 09.08.2024].
 71. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96): Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
 72. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CHMP/ICH/289/95): Stand: 09:1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
 73. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.: Stand: 10.2016. URL: <https://www.fda.gov/media/75453/download> [aufgerufen am: 28.08.2024].
 74. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *BRE*; 9(2):112–21, 2012. doi: 10.1183/20734735.006911.
 75. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*; 88(3):304–9, 2017. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.03.020.
 76. Gridelli C, Peters S, Mok T, Forde PM, Reck M, Attili I et al. First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology. *ESMO Open*; 7(1):100355, 2022. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100355.
 77. Scagliotti GV, Marinis F de, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 20(21):4285–91, 2002. doi: 10.1200/JCO.2002.02.068.

78. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Cancer*; 92(10):2639–47, 2001. doi: 10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2639::AID-CNCR1617>3.0.CO;2-8.
79. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*; 5(6):649–55, 1982.
80. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020-007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 09.08.2024].
81. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 9.2024: Stand: 09.09.2024. URL: <https://www.nccn.org/> [aufgerufen am: 11.09.2024].
82. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 34(4):358–76, 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.
83. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34: Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 28.08.2024].
84. Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst*; 91(8):697–701, 1999.
85. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*; 30(4):419–25, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
86. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*; 86(1):78–84, 2014. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.020.
87. Miyawaki T, Kenmotsu H, Mori K, Miyawaki E, Mamesaya N, Kawamura T et al. Association Between Clinical Tumor Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*; 21(5):e405-e414, 2020. doi: 10.1016/j.clc.2020.02.012.
88. Sakata Y, Kawamura K, Ichikado K, Shingu N, Yasuda Y, Eguchi Y et al. Comparisons between tumor burden and other prognostic factors that influence survival of patients

- with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Thoracic Cancer*; 10(12):2259–66, 2019. doi: 10.1111/1759-7714.13214.
89. Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, Hwu W-J, Wolchok JD, Joshua AM et al. Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*; 24(20):4960–7, 2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2386.
90. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, Kiriu T, Furukawa K, Koyama K et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*; 39(2):815–25, 2019. doi: 10.21873/anticancerres.13180.
91. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*; 387(10030):1837–46, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
92. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*; 515(7528):563–7, 2014. doi: 10.1038/nature14011.
93. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*; 366(26):2443–54, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
94. Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy: Stand: 31.05.2018. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01588710/full> [aufgerufen am: 19.06.2023].
95. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2015-004105-16-ES. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients with Treatment-Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIB Not Amenable For Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01884609/full> [aufgerufen am: 19.06.2023].
96. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: CTRI/2017/11/010690. A clinical trial to study the efficacy and safety of Atezolizumab compared with standard Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01887708/full> [aufgerufen am: 19.06.2023].

97. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*; 402(10400):451–63, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2.
98. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B et al. Erratum for: First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*; 402(10400):450, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01581-7.
99. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With a Single-Agent Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Doublet Chemotherapy (IPSOS): Stand: 07.11.2023. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191786> [aufgerufen am: 13.08.2024].
100. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2015-004105-16. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIB Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004105-16/DE/> [aufgerufen am: 13.08.2024].
101. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report, Study MO29872 (IPSOS) - A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy. Report No. 1122003, July 2023: Stand: 27.07.2023; 2023.
102. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*; 24(12):946–51, 2018. doi: 10.1007/s00761-018-0480-2.
103. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppe, Zeitraum 2019: Datenstand: 13.09.2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 28.08.2024].
104. Schmitz M-T, Just JM, Weckbecker K, Schmid M, Münster E. Multimorbidität in Deutschland und ihre Bedeutung für die Versorgung der Zukunft – eine Sekundärdatenanalyse basierend auf 67 Mio. Versichertendaten. *Gesundheitswesen*; 85(10):871–7, 2023. doi: 10.1055/a-2011-5423.
105. Hernandez D, Cheng C-Y, Hernandez-Villafuerte K, Schlender M. Survival and comorbidities in lung cancer patients: Evidence from administrative claims data in Germany. *Oncol Res*; 30(4):173–85, 2022. doi: 10.32604/or.2022.027262.

106. International Council for Harmonisation (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE: E6(R2). Current Step 4 version: Stand: 09.11.2016. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
107. 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*; 33(9):1008–14, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0489.

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 ²¹] – 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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other NonIndexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2023	
Zeitsegment	1946 bis 15. Juni 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die Ovid Suche	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(tecentriq* OR atezolizumab* OR MPDL3280a OR MPDL 3280a OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR RG 7446 OR ro5541267 OR ro 5541267 OR ro-5541267 OR 1422185-06-5 OR 1380723-44-3 OR 52CMI0WC3Y).mp.	2.999
S2	(lung* OR pulmonar* OR bronchial* OR bronchiogenic* OR bronchogenic* OR bronchopulmona* OR bronchus* OR pulmonum* OR peribronchial*).mp.	1.522.708
S3	(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*).mp.	4.854.080
S4	S2 AND S3	497.454
S5	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	70.132
S6	(Non Small Cell* OR Non-Small Cell* OR Non-Small-Cell* OR Nonsmall Cell*).mp.	100.228
S7	(nslc OR nslcs).mp.	60.412
S8	S4 OR S5 OR S6 OR S7	498.350
S9	S1 AND S8	1.188
S10	randomized controlled trial.pt.	594.811
S11	randomized.mp.	1.021.023
S12	placebo.mp.	246.936
S13	S10 OR S11 OR S12	1.090.949
S14	S9 AND S13	228

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other NonIndexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.08.2024	
Zeitsegment	19.06.2023 bis 12.08.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die Ovid Suche	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(tecentriq* OR atezolizumab* OR MPDL3280a OR MPDL 3280a OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR RG 7446 OR ro5541267 OR ro 5541267 OR ro-5541267 OR 1422185-06-5 OR 1380723-44-3 OR 52CMI0WC3Y).mp.	3.844
S2	(lung* OR pulmonar* OR bronchial* OR bronchiogenic* OR bronchogenic* OR bronchopulmona* OR bronchus* OR pulmonum* OR peribronchial*).mp.	1.597.691
S3	(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*).mp.	5.126.280
S4	S2 AND S3	528.655
S5	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	75.651
S6	(Non Small Cell* OR Non-Small Cell* OR Non-Small-Cell* OR Nonsmall Cell*).mp.	108.874
S7	(nscle OR nscles).mp.	66.764
S8	S4 OR S5 OR S6 OR S7	529.682
S9	S1 AND S8	1.474
S10	randomized controlled trial.pt.	618.733
S11	randomized.mp.	1.084.812
S12	placebo.mp.	258.896
S13	S10 OR S11 OR S12	1.157.748
S14	S9 AND S13	284
S15	limit 14 to dt=20230619-20240812	55

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2023	
Zeitsegment	1974 bis 16. Juni 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(tecentriq* OR atezolizumab* OR MPDL3280a OR MPDL 3280a OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR RG 7446 OR ro5541267 OR ro 5541267 OR ro-5541267 OR 1422185-06-5 OR 1380723-44-3 OR 52CMI0WC3Y).mp.	15.456
S2	(lung* OR pulmonar* OR bronchial* OR bronchiogenic* OR bronchogenic* OR bronchopulmona* OR bronchus* OR pulmonum* OR peribronchial*).mp.	2.299.145
S3	(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*).mp.	6.589.030
S4	S2 AND S3	851.318
S5	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	155.175
S6	(Non Small Cell* OR Non-Small Cell* OR Non-Small-Cell* OR Nonsmall Cell*).mp.	185.461
S7	(nslc OR nslcs).mp.	112.936
S8	S4 OR S5 OR S6 OR S7	854.282
S9	S1 AND S8	7.437
S10	random*.tw.	1.977.268
S11	placebo*.mp.	524.906
S12	double-blind*.tw	245.993
S13	S10 OR S11 OR S12	2.254.732
S14	S9 AND S13	1.348

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.08.2024	
Zeitsegment	19.06.2023 bis 12.08.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(tecentriq* OR atezolizumab* OR MPDL3280a OR MPDL 3280a OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR RG 7446 OR ro5541267 OR ro 5541267 OR ro-5541267 OR 1422185-06-5 OR 1380723-44-3 OR 52CMI0WC3Y).mp.	19.643
S2	(lung* OR pulmonar* OR bronchial* OR bronchiogenic* OR bronchogenic* OR bronchopulmona* OR bronchus* OR pulmonum* OR peribronchial*).mp.	2.437.979
S3	(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*).mp.	6.955.706
S4	S2 AND S3	913.522
S5	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	173.342
S6	(Non Small Cell* OR Non-Small Cell* OR Non-Small-Cell* OR Nonsmall Cell*).mp.	200.371
S7	(nslc OR nscs).mp.	122.027
S8	S4 OR S5 OR S6 OR S7	916.753
S9	S1 AND S8	9.202
S10	random*.tw.	2.109.898
S11	placebo*.mp.	544.372
S12	double-blind*.tw	255.131
S13	S10 OR S11 OR S12	2.394.826
S14	S9 AND S13	1.620
S15	limit 14 to dc=20230619-20240812	302

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	19.06.2023	
Zeitsegment	1991 bis (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(tecentriq* OR atezolizumab* OR MPDL3280a OR “MPDL 3280a” OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR “RG 7446” OR ro5541267 OR “ro 5541267” OR ro-5541267 OR “1422185-06-5” OR “1380723-44-3” OR 52CMI0WC3Y) ^{a,b}	1.345
2	(lung*):ti,ab,kw or (pulmo*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw or (thora*):ti,ab,kw or (respirator*):ti,ab,kw or (large?cell):ti,ab,kw	201.211
3	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	261.810
4	#2 AND #3	42.343
5	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5.751
6	(Non Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small-Cell*):ti,ab,kw or (Nonsmall Cell*):ti,ab,kw	18.773
7	NSCLC ^{a,b}	11.387
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	45.353
9	#1 AND #8	563
10	in „trials“ ^a	550
^a word variations have been searched		
^b : Suche in „ALL TEXT“		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	19.06.2023	
Zeitsegment	19.06.2023 bis 12.08.2024	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(tecentriq* OR atezolizumab* OR MPDL3280a OR “MPDL 3280a” OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR “RG 7446” OR ro5541267 OR “ro 5541267” OR ro-5541267 OR “1422185-06-5” OR “1380723-44-3” OR 52CMI0WC3Y) ^{a,b}	1.598
2	(lung*):ti,ab,kw or (pulmo*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw or (thora*):ti,ab,kw or (respirator*):ti,ab,kw or (large?cell):ti,ab,kw	218.023
3	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	282.960
4	#2 AND #3	45.838
5	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6.670
6	(Non Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small-Cell*):ti,ab,kw or (Nonsmall Cell*):ti,ab,kw	19.628
7	NSCLC ^{a,b}	12.437
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	48.455
9	#1 AND #8	669
10	in „trials“ ^a	656
	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“: ab 19.06.2023	110
^a word variations have been searched		
^b : Suche in „ALL TEXT“		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other NonIndexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.06.2023	
Zeitsegment	1946 bis 29. Juni 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die Ovid Suche	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or "MK 3475" or MK3475 or SCH-900475 or "SCH 900475" or SCH90047 or 1374853-91-4).mp.	8.866
2	(Cemiplimab or Cemiplimab-rwlc or Libtayo or REGN2810 or 6QVL057INT or 1801342-60-8 or SAR-439684 or REGN-2810 or REGN 2810 or SAR 439684 or SAR439684).mp.	356
3	1 or 2	9.081
4	(Vinorelbin* or Navin or Navelbin* or Navirel or Bendarelbin* or Eberelbin* or Vinocleus or 71486-22-1 or Q6C979R91Y or Winorelbin*).mp.	4.552
5	(Gemcitabin* or Gemzar or Tabinell or Cytogembin* or Ebegemcit or Gemcitaro or Gemcapyr or Gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or Gemcytabin* or SUB02324MIG).mp.	20.798
6	4 or 5	24.041
7	3 and 6	177
8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1.524.663
9	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*).mp.	4.861.054
10	8 and 9	498.222
11	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	70.297
12	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*).mp.	100.438
13	(nslc or nscles).mp.	60.554
14	10 or 11 or 12 or 13	499.118
15	7 and 14	44
16	randomized controlled trial.pt.	595.477
17	randomized.mp.	1.022.717
18	placebo.mp.	247.233
19	16 or 17 or 18	1.092.711
20	15 and 19	4

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other NonIndexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.08.2024	
Zeitsegment	30.06.2023 bis 12.08.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die Ovid Suche	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or "MK 3475" or MK3475 or SCH-900475 or "SCH 900475" or SCH90047 or 1374853-91-4).mp.	10.595
2	(Cemiplimab or Cemiplimab-rwlc or Libtayo or REGN2810 or 6QVL057INT or 1801342-60-8 or SAR-439684 or REGN-2810 or REGN 2810 or SAR 439684 or SAR439684).mp.	491
3	1 or 2	10.905
4	(Vinorelbina* or Navin or Navelbin* or Navirel or Bendarelbin* or Eberelbin* or Vinorelbina* or 71486-22-1 or Q6C979R91Y or Winorelbina*).mp.	4.676
5	(Gemcitabine* or Gemzar or Tabinell or Cytogembin* or Ebegemcit or Gemcitara or Gemcapyr or Gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or Gemcytabin* or SUB02324MIG).mp.	22.215
6	4 or 5	25.556
7	3 and 6	245
8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1.597.691
9	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*).mp.	5.126.280
10	8 and 9	528.655
11	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	75.651
12	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*).mp.	108.874
13	(nscle or nscles).mp.	66.764
14	10 or 11 or 12 or 13	529.682
15	7 and 14	56
16	randomized controlled trial.pt.	618.733
17	randomized.mp.	1.084.812
18	placebo.mp.	258.896
19	16 or 17 or 18	1.157.748
20	15 and 19	4
21	limit 20 to dt=20230630-20240812	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.06.2023	
Zeitsegment	1974 bis 29. Juni 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or "MK 3475" or MK3475 or SCH-900475 or "SCH 900475" or SCH90047 or 1374853-91-4).mp.	37.751
2	(Cemiplimab or Cemiplimab-rwlc or Libtayo or REGN2810 or 6QVL057INT or 1801342-60-8 or SAR-439684 or REGN-2810 or REGN 2810 or SAR 439684 or SAR439684).mp.	1.794
3	1 or 2	38.343
4	(Vinorelbin* or Navin or Navelbin* or Navirel or Bendarelbin* or Eberelbin* or Vinocleus or 71486-22-1 or Q6C979R91Y or Winorelbin*).mp.	21.235
5	(Gemcitabin* or Gemzar or Tabinell or Cytogembin* or Ebegemcit or Gemcitara or Gemcapyr or Gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or Gemcytabin* or SUB02324MIG).mp.	74.900
6	4 or 5	86.167
7	3 and 6	3.503
8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	2.304.289
9	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*).mp.	6.604.794
10	8 and 9	853.362
11	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	155.735
12	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*).mp.	185.895
13	(nslc or nscles).mp.	113.205
14	10 or 11 or 12 or 13	856.332
15	7 and 14	1.430
16	random*.tw.	1.983.308
17	placebo*.mp.	525.526
18	double-blind*.tw.	246.297
19	16 or 17 or 18	2.260.960
20	15 and 19	262

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.08.2024	
Zeitsegment	30.06.2023 bis 12.08.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or "MK 3475" or MK3475 or SCH-900475 or "SCH 900475" or SCH90047 or 1374853-91-4).mp.	45.832
2	(Cemiplimab or Cemiplimab-rwlc or Libtayo or REGN2810 or 6QVL057INT or 1801342-60-8 or SAR-439684 or REGN-2810 or REGN 2810 or SAR 439684 or SAR439684).mp.	2.481
3	1 or 2	46.660
4	(Vinorelbin* or Navin or Navelbin* or Navirel or Bendarelbin* or Eberelbin* or Vinocleus or 71486-22-1 or Q6C979R91Y or Winorelbin*).mp.	22.225
5	(Gemcitabin* or Gemzar or Tabinell or Cytogembin* or Ebegemcit or Gemcitara or Gemcapyr or Gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or Gemcytabin* or SUB02324MIG).mp.	81.040
6	4 or 5	92.812
7	3 and 6	4.493
8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	2.437.979
9	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*).mp.	6.955.706
10	8 and 9	913.522
11	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	173.342
12	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*).mp.	200.371
13	(nslc or nscles).mp.	122.027
14	10 or 11 or 12 or 13	916.753
15	7 and 14	1.794
16	random*.tw.	2.109.898
17	placebo*.mp.	544.372
18	double-blind*.tw.	255.131
19	16 or 17 or 18	2.394.826
20	15 and 19	303
21	limit 20 to dc=20230630-20240812	41

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	30.06.2023	
Zeitsegment	1991 bis (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or "MK-3475" or MK 3475 or MK3475 or "SCH-900475" or SCH 900475 or SCH90047 or "1374853-91-4" ^{a, b}	2.864
#2	Cemiplimab or Cemiplimab-rwlc or Libtayo or REGN2810 or 6QVL057INT or "1801342-60-8" or "SAR-439684" or "REGN-2810" or REGN 2810 or "SAR 439684" or SAR439684 ^{a, b}	128
#3	#1 or #2	2.967
#4	Vinorelbin* or Navin or Navelbin* or Navirel or Bendarelbin* or Eberelbin* or Vinocleus or "71486-22-1" or Q6C979R91Y or Winorelbin* ^{a, b}	2.075
#5	Gemcitabin* or Gemzar or Tabinell or Cytogembin* or Ebegemcit or Gemcitara or Gemcapyr or Gemcirena or "95058-81-4" OR B76N6SBZ8R or Gemcytabin* or SUB02324MIG ^{a, b}	7.055
#6	#4 OR #5	8.374
#7	#3 AND #6	218
#8	(lung*):ti,ab,kw or (pulmo*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw or (thora*):ti,ab,kw or (respirator*):ti,ab,kw or (large?cell):ti,ab,kw	202.561
#9	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	263.383
#10	#8 AND #9	42.606
#11	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5.776
#12	(Non Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small-Cell*):ti,ab,kw or (Nonsmall Cell*):ti,ab,kw	18.862
#13	NSCLC ^{a, b}	11.450
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	45.627
#15	#7 AND #14	76
#16	#7 AND #14 in Trials	69
^a word variations have been searched		
^b : Suche in „ALL TEXT“		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	12.08.2024	
Zeitsegment	30.06.2023 bis 12.08.2024	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or "MK-3475" or MK 3475 or MK3475 or "SCH-900475" or SCH 900475 or SCH90047 or "1374853-91-4" ^{a, b}	3.454
#2	Cemiplimab or Cemiplimab-rwlc or Libtayo or REGN2810 or 6QVL057INT or "1801342-60-8" or "SAR-439684" or "REGN-2810" or REGN 2810 or "SAR 439684" or SAR439684 ^{a, b}	183
#3	#1 or #2	3.599
#4	Vinorelbin* or Navin or Navelbin* or Navirel or Bendarelbin* or Eberelbin* or Vinocleus or "71486-22-1" or Q6C979R91Y or Winorelbin* ^{a, b}	2.151
#5	Gemcitabin* or Gemzar or Tabinell or Cytogembin* or Ebegemcit or Gemcitaro or Gemcapyr or Gemcirena or "95058-81-4" OR B76N6SBZ8R or Gemcytabin* or SUB02324MIG ^{a, b}	7.475
#6	#4 OR #5	8.845
#7	#3 AND #6	273
#8	(lung*):ti,ab,kw or (pulmo*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw or (thora*):ti,ab,kw or (respirator*):ti,ab,kw or (large?cell):ti,ab,kw	218.023
#9	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	282.960
#10	#8 AND #9	45.838
#11	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6.670
#12	(Non Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small Cell*):ti,ab,kw or (Non-Small-Cell*):ti,ab,kw or (Nonsmall Cell*):ti,ab,kw	19.629
#13	NSCLC ^{a, b}	12.437
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	48.456
#15	#7 AND #14	82
#16	#7 AND #14 in Trials	76
	Einschränkung auf "Date added to CENTRAL trials database": ab 30.06.2023	5
^a word variations have been searched ^b : Suche in „ALL TEXT“		

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	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
Probesuche	Suchbegriffe [Basic Search]	Treffer
1	(tecentriq) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287
2	(atezolizumab) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287
3	(MPDL3280a) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287
4	("MPDL 3280a") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287
5	(MPDL-3280a) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287
6	(RG-7446) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287
7	(RG7446) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287
8	("RG 7446") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	11
9	(ro5541267) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	46
10	(ro-5541267) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	46
11	("ro 5541267") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	11
12	(1422185-06-5) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
13	(1380723-44-3) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	1

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
14	(52CMI0WC3Y) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
Finale Suchstrategie	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR “MPDL 3280a” OR MPDL-3280a OR RG-7446 OR RG7446 OR “RG 7446” OR ro5541267 OR ro-5541267 OR “ro 5541267” OR 1380723-44-3) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	287

Studienregister	<u>EU Clinical Trials Register</u>	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	13.08.2024	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	tecentriq AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	67
2	atezolizumab AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	88
3	MPDL3280a AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	43
4	“MPDL 3280a” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
5	MPDL-3280a AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
6	RG-7446 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
7	RG7446 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	1
8	“RG 7446” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
9	ro5541267 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	53
10	ro-5541267 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
11	“ro 5541267” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
12	1422185-06-5 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
13	1380723-44-3 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	22
14	52CMI0WC3Y AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
Finale Suchstrategie	(tecentriq OR atezolizumab OR MPDL3280a OR RG7446 OR ro5541267 OR 1380723-44-3) AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	89

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheSuche nach RCT mit Pembrolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov ,	
Datum der Suche	13.08.2024	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	(Pembrolizumab) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	700
2	(Lambrolizumab) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	700
3	(Keytruda) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	700
4	(MK-3475) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	700
5	("MK 3475") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	10
6	(MK3475) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	700
7	(SCH-900475) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	74
8	("SCH 900475") [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	74
9	(SCH90047) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
10	(1374853-91-4) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	1
11	(Gemcitabin) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	541

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
12	(Gemcitabinum) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	541
13	(Gemcitabini) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
14	(Gemcitabine) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	541
15	(Gemzar) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	541
16	(Tabinell) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
17	(Cytogembin) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
18	(Ebegemcit) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
19	(Gemcitarä) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
20	(Gemcapyr) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
21	(Gemcirena) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
22	(95058-81-4) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
23	(B76N6SBZ8R) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
24	(Gemcitabina) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	541
25	(Gemcytabina) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
26	(SUB02324MIG) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
27	(Vinorelbin) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	212
28	(Navirel) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
29	(Bendarelbin) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
30	(Eberelbin) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
31	(Vinocleus) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
32	(Navin) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	4
33	(Navelbine) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	212
34	(Vinorelbinum) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	212
35	(Vinorelbine) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	212

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
36	(71486-22-1) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
37	(Q6C979R91Y) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
38	(Vinorelbina) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	212
39	(Winorelbina) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
Finale Suchstrategie 1 (Pembrolizumab vs. Gemcitabin)	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR “MK 3475” OR MK3475 OR SCH-900475 OR “SCH 900475” OR 1374853-91-4) AND (Gemcitabin OR Gemcitabinum OR Gemcitabine OR Gemzar OR Gemcitabina) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	35
Finale Suchstrategie 2 (Pembrolizumab vs. Vinorelbin)	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR “MK 3475” OR MK3475 OR SCH-900475 OR “SCH 900475” OR 1374853-91-4) AND (Vinorelbin OR Navin OR Navelbine OR Vinorelbinum OR Vinorelbine OR Vinorelbina) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	9

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	13.08.2024	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	Pembrolizumab AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	169
2	Lambrolizumab AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	1
3	Keytruda AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	108
4	MK-3475 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	81
5	“MK 3475” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	1
6	MK3475 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	9
7	SCH-900475 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
8	“SCH 900475” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	4
9	SCH90047 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
10	1374853-91-4 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	111
11	Gemcitabin AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	16
12	Gemcitabin* AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	197
13	Gemzar AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	53
14	Tabinell AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
15	Cytogembin AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
16	Ebegemcit AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
17	Gemcitarä AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
18	Gemcapyr AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
19	Gemcirena AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
20	95058-81-4 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	63

21	B76N6SBZ8R AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
22	Gemcytabina AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
23	SUB02324MIG AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	19
Finale Suchstrategie 1 (Pembrolizumab vs. Gemcitabin)	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR “MK 3475” OR MK3475 OR “SCH 900475” OR 1374853-91-4) AND (Gemcitabin OR Gemcitabin* OR Gemzar OR 95058-81-4 OR SUB02324MIG)	37
24	Vinorelbin AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	5
25	Navirel AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	5
26	Bendarelbin AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
27	Eberelbin AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
28	Vinocleus AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
29	Navin AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
30	Navelbine AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	32
31	Vinorelbin* AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	81
32	71486-22-1 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	22
33	Q6C979R91Y AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
34	Winorelbina AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
Finale Suchstrategie 2 (Pembrolizumab vs. Vinorelbin)	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR “MK 3475” OR MK3475 OR “SCH 900475” OR 1374853-91-4) AND (Vinorelbin OR Navirel OR Navelbine OR Vinorelbin* OR 71486-22-1)	6

Suche nach RCT mit Cemiplimab

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov ,	
Datum der Suche	13.08.2024	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	(Cemiplimab) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	39
2	(Cemiplimab-rwlc) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	4
3	(Libtayo) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	18
4	(REGN2810) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	17
5	(SAR-439684) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	1
6	(6QVL057INT) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
7	(1801342-60-8) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	0
8	(REGN-2810) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	17
9	(REGN 2810) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	1
10	(SAR 439684) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	1
11	(SAR439684) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	1

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
Finale Suchstrategie	(Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR REGN-2810 OR REGN 2810 OR SAR 439684 OR SAR439684) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	39

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	13.08.2024	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	Cemiplimab AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	9
2	Cemiplimab-rwlc AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
3	Libtayo AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	4
4	REGN2810 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	7
5	SAR-439684 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
6	6QVL057INT AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
7	1801342-60-8 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	1
8	REGN-2810 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
9	“REGN 2810” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
10	“SAR 439684” AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
	SAR439684 AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	0
Finale Suchstrategie	(Cemiplimab OR Libtayo OR REGN2810 OR 1801342-60-8) AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	9

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund siehe Tabelle 4-4
[1]	García-Pardo M, Mezquita L. IPSOS trial: A "game changer" redefining first-line immunotherapy in platinum-ineligible NSCLC. <i>Med</i> ; 4(11):745–8, 2023. doi: 10.1016/j.medj.2023.10.002.	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov	287	286	1
EU-CTR	89	88	1
Summe	$\Sigma = 376$	$\Sigma = 374$	$\Sigma = 2$

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT01846416	Clinicaltrials.gov: NCT01846416. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [FIR]. Stand: 01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01846416 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[002]	NCT01903993	Clinicaltrials.gov: NCT01903993. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR". Stand: 10.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01903993 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[003]	NCT02008227	Clinicaltrials.gov: NCT02008227. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy. Stand: 12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02008227 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[004]	NCT02013219	Clinicaltrials.gov: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013219 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[005]	NCT02031458	Clinicaltrials.gov: NCT02031458. A Study of Atezolizumab in Participants With Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1) Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02031458 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[006]	NCT02117167	Clinicaltrials.gov: NCT02117167. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117167 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[007]	NCT02298153	Clinicaltrials.gov: NCT02298153. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110). Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02298153 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2017.	A5
[008]	NCT02314481	Clinicaltrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02314481 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[009]	NCT02366143	Clinicaltrials.gov: NCT02366143. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02366143 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[010]	NCT02367781	Clinicaltrials.gov: NCT02367781. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02367781 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[011]	NCT02367794	Clinicaltrials.gov: NCT02367794. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02367794 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[012]	NCT02400814	Clinicaltrials.gov: NCT02400814. MPDL3280A and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02400814 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[013]	NCT02403271	Clinicaltrials.gov: NCT02403271. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. Stand: 01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02403271 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[014]	NCT02409342	Clinicaltrials.gov: NCT02409342. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02409342 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[015]	NCT02409355	Clinicaltrials.gov: NCT02409355. A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin for PD-L1-Selected Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111). Stand: 02.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02409355 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[016]	NCT02463994	Clinicaltrials.gov: NCT02463994. A Pilot Study of MPDL3280A and HIGRT in Metastatic NSCLC. Stand: 02.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02463994 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[17]	NCT02486718	Clinicaltrials.gov: NCT02486718. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02486718 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[18]	NCT02495636	Clinicaltrials.gov: NCT02495636. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02495636 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2017.	A5
[19]	NCT02523469	Clinicaltrials.gov: NCT02523469. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523469 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[20]	NCT02525757	Clinicaltrials.gov: NCT02525757. MPDL3280A With Chemoradiation for Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525757 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[21]	NCT02543645	Clinicaltrials.gov: NCT02543645. A Study of Varlilumab and Atezolizumab in Patients With Advanced Cancer. Stand: 04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02543645 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A5
[22]	NCT02599454	Clinicaltrials.gov: NCT02599454. Atezolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02599454 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[23]	NCT02630186	Clinicaltrials.gov: NCT02630186. A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC. Stand: 07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02630186 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[24]	NCT02657434	Clinicaltrials.gov: NCT02657434. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132). Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02657434 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[25]	NCT02664935	Clinicaltrials.gov: NCT02664935. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[26]	NCT02666105	Clinicaltrials.gov: NCT02666105. Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02666105 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[27]	NCT02716038	Clinicaltrials.gov: NCT02716038. Neoadjuvant MPDL3280A, Nab-paclitaxel and Carboplatin (MAC) in NSCLC. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02716038 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[28]	NCT02748889	Clinicaltrials.gov: NCT02748889. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02748889 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A1
[29]	NCT02763579	Clinicaltrials.gov: NCT02763579. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763579 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[30]	NCT02813785	Clinicaltrials.gov: NCT02813785. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02813785 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[31]	NCT02848651	Clinicaltrials.gov: NCT02848651. A Study of Atezolizumab as First-line Monotherapy for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02848651 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[32]	NCT02876510	Clinicaltrials.gov: NCT02876510. ACTolog in Patients With Solid Cancers. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02876510 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[33]	NCT02919449	Clinicaltrials.gov: NCT02919449. Dose Escalation Trial of Intra-Tumoral Injection of NIS Measles Virus in Combination With Atezolizumab. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02919449 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[34]	NCT02927301	Clinicaltrials.gov: NCT02927301. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3). Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927301 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[35]	NCT02992912	Clinicaltrials.gov: NCT02992912. Atezolizumab With Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Metastatic Tumours. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02992912 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[36]	NCT02994576	Clinicaltrials.gov: NCT02994576. Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02994576 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[37]	NCT03014648	Clinicaltrials.gov: NCT03014648. Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03014648 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[38]	NCT03023423	Clinicaltrials.gov: NCT03023423. A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03023423 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[39]	NCT03035890	Clinicaltrials.gov: NCT03035890. Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03035890 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[40]	NCT03041311	Clinicaltrials.gov: NCT03041311. Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK4/6 Inhibitor, in Extensive-Stage SCLC. Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03041311 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[41]	NCT03050060	Clinicaltrials.gov: NCT03050060. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03050060 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[42]	NCT03059667	Clinicaltrials.gov: NCT03059667. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03059667 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[43]	NCT03074513	Clinicaltrials.gov: NCT03074513. Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Rare Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03074513 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[44]	NCT03102242	Clinicaltrials.gov: NCT03102242. Atezolizumab Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03102242 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[45]	NCT03138889	Clinicaltrials.gov: NCT03138889. Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03138889 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[46]	NCT03170960	Clinicaltrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03170960 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[47]	NCT03178552	Clinicaltrials.gov: NCT03178552. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178552 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[48]	NCT03212469	Clinicaltrials.gov: NCT03212469. A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03212469 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[49]	NCT03228368	Clinicaltrials.gov: NCT03228368. The Predicted Potential of Quantitative T Cell Repertoire(TCR) in Anti-PD-L1 Treatment in NSCLC Patients. Stand: 07.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228368 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2017.	A5
[50]	NCT03228537	Clinicaltrials.gov: NCT03228537. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228537 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[51]	NCT03228667	Clinicaltrials.gov: NCT03228667. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228667 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[52]	NCT03232593	Clinicaltrials.gov: NCT03232593. A Study of Atezolizumab (Tecentriq®) in Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)-Approved Indication(s). Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03232593 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[53]	NCT03262454	Clinicaltrials.gov: NCT03262454. Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03262454 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[54]	NCT03285763	Clinicaltrials.gov: NCT03285763. A Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03285763 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[55]	NCT03289962	Clinicaltrials.gov: NCT03289962. A Study of Autogene Cevumeran (RO7198457) as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03289962 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[56]	NCT03313804	Clinicaltrials.gov: NCT03313804. Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03313804 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[57]	NCT03321695	Clinicaltrials.gov: NCT03321695. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03321695 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[58]	NCT03337698	Clinicaltrials.gov: NCT03337698. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03337698 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[59]	NCT03371992	Clinicaltrials.gov: NCT03371992. Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03371992 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[60]	NCT03438318	Clinicaltrials.gov: NCT03438318. Study Evaluating CMP-001 in Combination With Atezolizumab in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03438318 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[61]	NCT03455556	Clinicaltrials.gov: NCT03455556. Anetumab Ravtansine and Atezolizumab in Treating Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03455556 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[62]	NCT03456063	Clinicaltrials.gov: NCT03456063. A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03456063 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[63]	NCT03498222	Clinicaltrials.gov: NCT03498222. Study in Patients With Tumours Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Atezolizumab, Pemetrexed and Carboplatin. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03498222 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[64]	NCT03511391	Clinicaltrials.gov: NCT03511391. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunobost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511391 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[65]	NCT03526887	Clinicaltrials.gov: NCT03526887. Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03526887 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[66]	NCT03526900	Clinicaltrials.gov: NCT03526900. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-naïve Patients With Asymptomatic Brain Metastasis. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03526900 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[67]	NCT03540420	Clinicaltrials.gov: NCT03540420. Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03540420 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[68]	NCT03544723	Clinicaltrials.gov: NCT03544723. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. Stand: 06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03544723 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[69]	NCT03559647	Clinicaltrials.gov: NCT03559647. The Effectiveness Of Atezolizumab In Patients With Locally-Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03559647 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[70]	NCT03563716	Clinicaltrials.gov: NCT03563716. A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03563716 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[71]	NCT03568656	Clinicaltrials.gov: NCT03568656. Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03568656 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[72]	NCT03600701	Clinicaltrials.gov: NCT03600701. Atezolizumab and Cobimetinib in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03600701 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[73]	NCT03616691	Clinicaltrials.gov: NCT03616691. Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab for NSCLC. Stand: 08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616691 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A5
[74]	NCT03644823	Clinicaltrials.gov: NCT03644823. Combinatory ImmunoTherapy-1 (Com-IT-1) Irradiation and PD-1 Blockade in Locally Advanced / Advanced NSCLC. Stand: 03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03644823 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[75]	NCT03645330	Clinicaltrials.gov: NCT03645330. A Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic NSCLC (J-TAIL). Stand: 07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03645330 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[76]	NCT03647956	Clinicaltrials.gov: NCT03647956. Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic NSCLC Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03647956 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[77]	NCT03654833	Clinicaltrials.gov: NCT03654833. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) : A Multi-drug Phase II Trial in Malignant Mesothelioma. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654833 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[78]	NCT03656094	Clinicaltrials.gov: NCT03656094. Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. Stand: 12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656094 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[79]	NCT03689855	Clinicaltrials.gov: NCT03689855. Ramucirumab and Atezolizumab After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03689855 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[80]	NCT03693014	Clinicaltrials.gov: NCT03693014. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03693014 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[81]	NCT03713944	Clinicaltrials.gov: NCT03713944. Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03713944 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[82]	NCT03735121	Clinicaltrials.gov: NCT03735121. A Study to Investigate Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03735121 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[83]	NCT03762018	Clinicaltrials.gov: NCT03762018. BEAT-meso: Bevacizumab and Atezolizumab in Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762018 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[84]	NCT03774732	Clinicaltrials.gov: NCT03774732. PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03774732 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[85]	NCT03782207	Clinicaltrials.gov: NCT03782207. A Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03782207 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[86]	NCT03786419	Clinicaltrials.gov: NCT03786419. A Study of Atezolizumab in Unresectable or Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03786419 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[87]	NCT03786692	Clinicaltrials.gov: NCT03786692. Phase II Randomized Trial of Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab+/- Atezolizumab in Stage IV NSCLC. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03786692 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[88]	NCT03790397	Clinicaltrials.gov: NCT03790397. Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03790397 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[89]	NCT03801304	Clinicaltrials.gov: NCT03801304. Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801304 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[90]	NCT03811002	Clinicaltrials.gov: NCT03811002. Testing the Addition of a New Immunotherapy Drug, Atezolizumab (MPDL3280A), to the Usual Chemoradiation (CRT) Therapy Treatment for Limited Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811002 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[91]	NCT03829501	Clinicaltrials.gov: NCT03829501. Safety and Efficacy of KY1044 and Atezolizumab in Advanced Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829501 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[92]	NCT03830918	Clinicaltrials.gov: NCT03830918. Niraparib, Temozolomide and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03830918 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[93]	NCT03836066	Clinicaltrials.gov: NCT03836066. Atezolizumab Plus Bevacizumab in First Line NSCLC Patients. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836066 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[94]	NCT03841110	Clinicaltrials.gov: NCT03841110. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841110 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[95]	NCT03896074	Clinicaltrials.gov: NCT03896074. Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First Line in NSCLC Patients (BEAT). Stand: 03.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896074 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A3
[96]	NCT03911219	Clinicaltrials.gov: NCT03911219. Impact of eHealth Monitoring on Overall Survival in Patients With Metastatic NSCLC / Extensive-stage SCLC / Advanced TNBC Under First-line Treatment With Atezolizumab Plus Chemotherapy. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03911219 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[97]	NCT03915678	Clinicaltrials.gov: NCT03915678. Atezolizumab Combined With BDB001 AnD Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03915678 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[98]	NCT03922997	Clinicaltrials.gov: NCT03922997. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Previously-Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03922997 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[99]	NCT03926260	Clinicaltrials.gov: NCT03926260. Early Assessment of Response to Treatment of Metastatic LUng Tumors Based on Circulating Tumor DNA. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03926260 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[100]	NCT03976518	Clinicaltrials.gov: NCT03976518. Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Rare Histologies (CHANCE Trial). Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03976518 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[101]	NCT03977194	Clinicaltrials.gov: NCT03977194. Atezolizumab in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Receiving Carboplatin Paclitaxel Chemotherapy. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977194 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[102]	NCT03977467	Clinicaltrials.gov: NCT03977467. Atezolizumab and Tiragolumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977467 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[103]	NCT03991403	Clinicaltrials.gov: NCT03991403. Study of Atezolizumab Combination Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in EGFR Mutation or ALK Translocation NSCLC. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991403 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[104]	NCT04028050	Clinicaltrials.gov: NCT04028050. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04028050 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[105]	NCT04042558	Clinicaltrials.gov: NCT04042558. A Study Evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (+/-Becavizumab) for Patients With Stage IIIB/IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, ALK Rearrangement or ROS1 Fusion Progressing After Targeted Therapies. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042558 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[106]	NCT04059887	Clinicaltrials.gov: NCT04059887. Evaluation of Blood TMB for the Efficacy of Atezolizumab [BUDDY]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04059887 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[107]	NCT04081688	Clinicaltrials.gov: NCT04081688. Atezolizumab and Varlilumab in Combination With Radiation Therapy for NSCLC. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04081688 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[108]	NCT04099836	Clinicaltrials.gov: NCT04099836. Atezolizumab and Bevacizumab in EGFR Mutant NSCLC in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099836 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[109]	NCT04101357	Clinicaltrials.gov: NCT04101357. Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy Trial of BNT411. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04101357 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[110]	NCT04107168	Clinicaltrials.gov: NCT04107168. Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04107168 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[111]	NCT04115410	Clinicaltrials.gov: NCT04115410. PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115410 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[112]	NCT04116320	Clinicaltrials.gov: NCT04116320. Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116320 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[113]	NCT04136470	Clinicaltrials.gov: NCT04136470. BioForte Technology for in Silico Identification of Candidates for a New Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136470 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[114]	NCT04145232	Clinicaltrials.gov: NCT04145232. AIImmune - Artificial Intelligence Algorithm for Identification of Immunogenic Neopeptides of Cancer to Predict and Boost Patient's Response to Immunotherapies.. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04145232 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[115]	NCT04147351	Clinicaltrials.gov: NCT04147351. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin or Cisplatin, and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors.. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04147351 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[116]	NCT04157985	Clinicaltrials.gov: NCT04157985. Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157985 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[117]	NCT04194203	Clinicaltrials.gov: NCT04194203. A Study of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel or Pemetrexed With or Without Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower151). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04194203 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[118]	NCT04214262	Clinicaltrials.gov: NCT04214262. Testing the Addition of the Drug Atezolizumab to the Usual Radiation Treatment for Patients With Early Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04214262 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[119]	NCT04221529	Clinicaltrials.gov: NCT04221529. Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221529 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[120]	NCT04245085	Clinicaltrials.gov: NCT04245085. ABC-lung: Atezolizumab, Bevacizumab and Chemotherapy in EGFR-mutant Non-small Cell Lung Carcinoma. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04245085 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[121]	NCT04253145	Clinicaltrials.gov: NCT04253145. Study to Assess Safety, Tolerability, Efficacy of PM01183 and Atezolizumab in Patients w/ Advanced Small Cell Lung Cancer.. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04253145 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[122]	NCT04256421	Clinicaltrials.gov: NCT04256421. A Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256421 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[123]	NCT04267237	Clinicaltrials.gov: NCT04267237. A Study of the Efficacy and Safety of RO7198457 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone Following Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy in Participants Who Are ctDNA Positive After Surgical Resection of Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04267237 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[124]	NCT04268368	Clinicaltrials.gov: NCT04268368. Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04268368 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[125]	NCT04273061	Clinicaltrials.gov: NCT04273061. Investigating the Effects of Atezolizumab in People Whose Tumour DNA or RNA Indicates Possible Sensitivity. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04273061 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[126]	NCT04294810	Clinicaltrials.gov: NCT04294810. A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Compared With Placebo in Combination With Atezolizumab in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic PD-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294810 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[127]	NCT04302025	Clinicaltrials.gov: NCT04302025. A Study of Multiple Therapies in Biomarker-Selected Patients With Resectable Stages IB-III Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302025 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[128]	NCT04308785	Clinicaltrials.gov: NCT04308785. A Study of Atezolizumab With or Without Tiragolumab Consolidation in Limited Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04308785 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[129]	NCT04310020	Clinicaltrials.gov: NCT04310020. Study of Radiation Therapy Followed by Atezolizumab in Stage II or III Non-small Cell Lung Cancer Patients. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04310020 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[130]	NCT04312308	Clinicaltrials.gov: NCT04312308. A Study for Identification of Predictive Immune Biomarker for Atezolizumab Therapy in NSCLC Patients. Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04312308 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[131]	NCT04321330	Clinicaltrials.gov: NCT04321330. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Tecentriq) in Previously-Treated Patients With Advanced Thymic Carcinoma. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04321330 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[132]	NCT04334941	Clinicaltrials.gov: NCT04334941. Testing Maintenance Therapy for Small Cell Lung Cancer in Patients With SLFN11 Positive Biomarker. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04334941 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[133]	NCT04355806	Clinicaltrials.gov: NCT04355806. Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on NSCLC Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors. Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04355806 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[134]	NCT04367311	Clinicaltrials.gov: NCT04367311. Adjuvant Treatment With Cisplatin-based Chemotherapy Plus Concomitant Atezolizumab in Patients With Stage I (Tumors \geq 4cm), IIA, IIB, and Select Stage III [Any T1-3 N1-2 and T4N0-2] Resected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and the Clearance of Circulating Tumor DNA (ctDNA). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04367311 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[135]	NCT04373369	Clinicaltrials.gov: NCT04373369. Vorolanib + Atezolizumab as Maintenance Therapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04373369 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[136]	NCT04396535	Clinicaltrials.gov: NCT04396535. Docetaxel With or Without Bintrafusp Alfa for the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04396535 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[137]	NCT04402788	Clinicaltrials.gov: NCT04402788. Testing the Addition of Radiation Therapy to the Usual Immune Therapy Treatment (Atezolizumab) for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, The RAPTOR Trial. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402788 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[138]	NCT04422210	Clinicaltrials.gov: NCT04422210. A Study Evaluating The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Efficacy Of Venetoclax In Combination With Atezolizumab, Carboplatin, And Etoposide In Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC).. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04422210 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[139]	NCT04426825	Clinicaltrials.gov: NCT04426825. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab in Patients With EGFR Mutation Positive Stage IIIB-IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04426825 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[140]	NCT04432207	Clinicaltrials.gov: NCT04432207. A Study of IMU-201 (PD1-Vaxx), a B-Cell Immunotherapy, in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04432207 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[141]	NCT04440735	Clinicaltrials.gov: NCT04440735. A Study of DSP107 Alone and in Combination With Atezolizumab for Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04440735 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[142]	NCT04442126	Clinicaltrials.gov: NCT04442126. A Study of NM21-1480 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04442126 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[143]	NCT04449874	Clinicaltrials.gov: NCT04449874. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 Alone or in Combination in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04449874 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[144]	NCT04462276	Clinicaltrials.gov: NCT04462276. Thoracic RadiothErapy With Atezolizumab in Small Cell Lung cancerR Extensive Disease. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462276 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[145]	NCT04465942	Clinicaltrials.gov: NCT04465942. Immunotherapy in Lung Cancer: Treatment After IO Cessation.. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04465942 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[146]	NCT04467723	Clinicaltrials.gov: NCT04467723. Combination of Atezolizumab and Pirfenidone in Second-line and Beyond NSCLC. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04467723 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[147]	NCT04471415	Clinicaltrials.gov: NCT04471415. Study to Investigate DRP-104 in Adults With Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04471415 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[148]	NCT04471428	Clinicaltrials.gov: NCT04471428. Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Versus Docetaxel in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With an Anti-PD-L1/PD-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04471428 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[149]	NCT04471727	Clinicaltrials.gov: NCT04471727. A Study in Participants With Advanced Cancers Associated With Expression of DLL3 (MK-6070-001/HPN328-4001). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04471727 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[150]	NCT04480372	Clinicaltrials.gov: NCT04480372. SAKK 17/18 (ORIGIN) MPM & NSCLC >1 st Line Gemci & Atezo Ph II. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04480372 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[151]	NCT04487756	Clinicaltrials.gov: NCT04487756. Combination of Atezolizumab With Dendritic Cell Vaccine in Patients With Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04487756 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[152]	NCT04501497	Clinicaltrials.gov: NCT04501497. Prospective Multicenter Observational Study of Atezolizumab Combination Therapy in Lung Cancer (J-TAIL-2). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04501497 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[153]	NCT04504669	Clinicaltrials.gov: NCT04504669. First Time in Human Study of AZD8701 With or Without Durvalumab in Participants With Advanced Solid Tumours. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04504669 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[154]	NCT04512430	Clinicaltrials.gov: NCT04512430. Neo-DIANA: Neoadjuvant Treatment for EGFR Mutated Patients. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04512430 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[155]	NCT04513925	Clinicaltrials.gov: NCT04513925. A Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared With Durvalumab in Participants With Locally Advanced, Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04513925 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[156]	NCT04516070	Clinicaltrials.gov: NCT04516070. Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Patients With Small Cell Lung Cancer Brain Metastasis. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516070 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[157]	NCT04549428	Clinicaltrials.gov: NCT04549428. Atezolizumab Plus 8 Gy Single-fraction Radiotherapy for Advanced Oligoprogressive NSCLC. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04549428 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[158]	NCT04560686	Clinicaltrials.gov: NCT04560686. Bintrafusp Alfa Before Surgery for the Treatment of Untreated Resectable Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560686 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[159]	NCT04560972	Clinicaltrials.gov: NCT04560972. LB-100, Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab for the Treatment of Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560972 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[160]	NCT04563338	Clinicaltrials.gov: NCT04563338. An Exploratory Study of Atezolizumab and Bevacizumab in Hepatocellular Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Liver Metastases (INTEGRATE). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563338 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[161]	NCT04591431	Clinicaltrials.gov: NCT04591431. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04591431 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[162]	NCT04610684	Clinicaltrials.gov: NCT04610684. Chemotherapy and Atezolizumab for Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) With Untreated, Asymptomatic Brain Metastases. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610684 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[163]	NCT04611776	Clinicaltrials.gov: NCT04611776. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Platinum-Doublet Chemotherapy, With or Without Atezolizumab, in Patients Who Are ctDNA Positive After Complete Surgical Resection of Stage IB to Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04611776 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[164]	NCT04619797	Clinicaltrials.gov: NCT04619797. A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Participants With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04619797 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[165]	NCT04622228	Clinicaltrials.gov: NCT04622228. Study of Low-Dose Radiotherapy (LDRT) Concurrent Cisplatin/Carboplatin Plus Etoposide With Atezolizumab for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622228 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[166]	NCT04631029	Clinicaltrials.gov: NCT04631029. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Entinostat, to the Usual Chemotherapy and Immunotherapy Treatment (Atezolizumab, Carboplatin and Etoposide) for Previously Untreated Aggressive Lung Cancer That Has Spread. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631029 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[167]	NCT04631731	Clinicaltrials.gov: NCT04631731. Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631731 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A3
[168]	NCT04636762	Clinicaltrials.gov: NCT04636762. A Study of Concurrent Chemoradiation With Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04636762 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[169]	NCT04639245	Clinicaltrials.gov: NCT04639245. Genetically Engineered Cells (MAGE-A1-specific T Cell Receptor-transduced Autologous T-cells) and Atezolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer, Urothelial Cancer, or Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639245 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[170]	NCT04660097	Clinicaltrials.gov: NCT04660097. Alotinib Plus Durvalumab-Platinum-Etoposide in First-line Treatment Extensive Small-cell Lung Cancer. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660097 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[171]	NCT04663438	Clinicaltrials.gov: NCT04663438. Real World Study of Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy in Chinese Patients With ES-SCLC. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04663438 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[172]	NCT04665856	Clinicaltrials.gov: NCT04665856. Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04665856 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[173]	NCT04670107	Clinicaltrials.gov: NCT04670107. The Combination of Anlotinib and Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC Patients With Multi-line Therapy. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04670107 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[174]	NCT04690686	Clinicaltrials.gov: NCT04690686. Immunopheresis Alone or in Combination With Paclitaxel or Atezolizumab in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC).. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04690686 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[175]	NCT04691817	Clinicaltrials.gov: NCT04691817. Tocilizumab and Atezolizumab in Adults With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Refractory to 1 st Line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04691817 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[176]	NCT04696575	Clinicaltrials.gov: NCT04696575. Lamivudine in Combination With Chemoimmunotherapy for the Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04696575 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[177]	NCT04696939	Clinicaltrials.gov: NCT04696939. Combined Atezolizumab and Chemotherapy (Carboplatin Plus Etoposide) in Neoadjuvant Treating Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Patients. Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04696939 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[178]	NCT04712877	Clinicaltrials.gov: NCT04712877. Testing Tumor Tissue and Blood to Help Select Personalized Treatments for Patients With Suspected Lung Cancers. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712877 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[179]	NCT04713891	Clinicaltrials.gov: NCT04713891. A Study of KF-0210 in Advanced Solid Tumors Patients. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04713891 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[180]	NCT04730999	Clinicaltrials.gov: NCT04730999. Efficacy and Safety Study of a New Therapeutic Strategy in the Treatment of Extended-Disease Small-Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04730999 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[181]	NCT04770207	Clinicaltrials.gov: NCT04770207. Intra-tumor Injection of Drug-eluting Microspheres With Multiple Drugs. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770207 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[182]	NCT04776447	Clinicaltrials.gov: NCT04776447. Atezolizumab Plus Induction Chemotherapy Plus CT-radiotherapy. (APOLO). Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776447 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[183]	NCT04789668	Clinicaltrials.gov: NCT04789668. Bintrafusp Alfa and Pimasertib for the Treatment of Patients With Brain Metastases. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04789668 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[184]	NCT04818983	Clinicaltrials.gov: NCT04818983. The Biomarker Exploratory Study in Prospective Multicenter Observational Study of Atezolizumab Combination Therapy in Lung Cancer (J-TAIL-2). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04818983 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[185]	NCT04832854	Clinicaltrials.gov: NCT04832854. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Neoadjuvant and Adjuvant Tiragolumab Plus Atezolizumab, With or Without Platinum-Based Chemotherapy, in Participants With Previously Untreated Locally Advanced Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04832854 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[186]	NCT04865250	Clinicaltrials.gov: NCT04865250. Predicting Response to Neoadjuvant ATEZOLIZUMAB Plus Carboplatin/Nab Paclitaxel in Resectable Non-squamous NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04865250 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[187]	NCT04902040	Clinicaltrials.gov: NCT04902040. Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04902040 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[188]	NCT04911166	Clinicaltrials.gov: NCT04911166. Phase I Trial of Atezolizumab and Interleukin-12 Gene Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression on First-Line Immunotherapy With or Without Chemotherapy. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04911166 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[189]	NCT04919369	Clinicaltrials.gov: NCT04919369. All-Trans Retinoic Acid (ATRA) and Atezolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04919369 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[190]	NCT04919382	Clinicaltrials.gov: NCT04919382. Temozolomide and Atezolizumab as Second or Third Line for the Treatment of Metastatic or Recurrent Small Cell Lung Cancer. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04919382 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[191]	NCT04920981	Clinicaltrials.gov: NCT04920981. Atezolizumab Combined With Chemotherapy in Extensive Stage SCLC. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04920981 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[192]	NCT04923776	Clinicaltrials.gov: NCT04923776. Liver Directed RT + Chemo-immunotherapy for ES-SCLC. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04923776 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[193]	NCT04924374	Clinicaltrials.gov: NCT04924374. Microbiota Transplant in Advanced Lung Cancer Treated With Immunotherapy. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924374 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A2
[194]	NCT04958811	Clinicaltrials.gov: NCT04958811. Tiragolumab With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Previously-Treated Advanced Non-squamous NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958811 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[195]	NCT04971187	Clinicaltrials.gov: NCT04971187. Bintrafusp Alfa With Chemotherapy for Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971187 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[196]	NCT04984811	Clinicaltrials.gov: NCT04984811. NT-I7 in Combination With Atezolizumab in Previously Untreated, PD-L1-expressing, Locally Advanced or Metastatic NSCLC. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04984811 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[197]	NCT04989283	Clinicaltrials.gov: NCT04989283. Testing the Addition of an Immunotherapy Drug, Atezolizumab, to the Usual Chemotherapy Treatment During Radiation Therapy for Superior Sulcus Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989283 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[198]	NCT04992715	Clinicaltrials.gov: NCT04992715. PD-L1 Expression in Lung Cancer. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04992715 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[199]	NCT04996017	Clinicaltrials.gov: NCT04996017. Atezolizumab Versus Placebo for the Adjuvant Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma (Atezomeso). Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996017 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[200]	NCT04997382	Clinicaltrials.gov: NCT04997382. Immunochemotherapy or Chemotherapy in ALK-rearranged 5'-ALK NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04997382 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[201]	NCT05001347	Clinicaltrials.gov: NCT05001347. A Clinical Study of TJ004309 With Atezolizumab (TECENTRIQ®) in Patients With Ovarian Cancer and Selected Solid Tumors. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001347 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[202]	NCT05001880	Clinicaltrials.gov: NCT05001880. Chemotherapy With or Without Immunotherapy for Peritoneal Mesothelioma. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001880 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[203]	NCT05007769	Clinicaltrials.gov: NCT05007769. Ramucirumab, Atezolizumab and N-803 After Progression on Any Immune Checkpoint Blocker in NSCLC. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05007769 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[204]	NCT05025514	Clinicaltrials.gov: NCT05025514. Retrospective Study of COVID-19 Vaccines in Patients Undergoing Immunotherapy for Cancer.. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05025514 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[205]	NCT05034055	Clinicaltrials.gov: NCT05034055. Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy(SBRT) Followed by Atezolizumab / Tiragolumab in Treatment-naïve Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034055 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[206]	NCT05047250	Clinicaltrials.gov: NCT05047250. A Study of Atezolizumab in High PD-L1 Expression, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047250 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[207]	NCT05055908	Clinicaltrials.gov: NCT05055908. Efficacy and Biomarker Development for Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055908 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[208]	NCT05055947	Clinicaltrials.gov: NCT05055947. Efficacy Biomarker Investigation on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055947 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[209]	NCT05055999	Clinicaltrials.gov: NCT05055999. Tumor Microenvironment Surveillance on Simultaneous Liver Metastases Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055999 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[210]	NCT05058651	Clinicaltrials.gov: NCT05058651. Evaluating the Addition of the Immunotherapy Drug Atezolizumab to Standard Chemotherapy Treatment for Advanced or Metastatic Neuroendocrine Carcinomas That Originate Outside the Lung. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05058651 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[211]	NCT05063552	Clinicaltrials.gov: NCT05063552. Testing the Use of Investigational Drugs Atezolizumab and/or Bevacizumab With or Without Standard Chemotherapy in the Second-Line Treatment of Advanced-Stage Head and Neck Cancers. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05063552 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[212]	NCT05069935	Clinicaltrials.gov: NCT05069935. FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05069935 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[213]	NCT05091567	Clinicaltrials.gov: NCT05091567. A Phase III, Open-Label Study of Maintenance Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091567 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[214]	NCT05092373	Clinicaltrials.gov: NCT05092373. Phase I Study of Tumor Treating Fields (TTF) in Combination With Cabozantinib or With Pembrolizumab and Nab-Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors Involving the Abdomen or Thorax. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05092373 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[215]	NCT05102214	Clinicaltrials.gov: NCT05102214. HLX301 (TIGIT×PDL1 Bispecific) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05102214 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[216]	NCT05142696	Clinicaltrials.gov: NCT05142696. A Study of [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed ES-SCLC Patients in Combination With Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142696 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[217]	NCT05171777	Clinicaltrials.gov: NCT05171777. A Study to Evaluate Participant and Healthcare Professional Reported Preference for Subcutaneous Atezolizumab Compared With Intravenous Atezolizumab Formulation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171777 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[218]	NCT05191797	Clinicaltrials.gov: NCT05191797. Bomedemstat and Maintenance Immunotherapy for Treatment of Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05191797 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[219]	NCT05195619	Clinicaltrials.gov: NCT05195619. Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195619 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[220]	NCT05224141	Clinicaltrials.gov: NCT05224141. Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) or Atezolizumab in Combination With Chemotherapy in First Line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-008, KEYVIBE-008). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05224141 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[221]	NCT05240131	Clinicaltrials.gov: NCT05240131. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of GB1211 (a Galectin-3 Inhibitor) in Combination With Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05240131 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[222]	NCT05253053	Clinicaltrials.gov: NCT05253053. To Evaluate Efficacy and Safety of TT-00420 (Tinengotinib) as Monotherapy and Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253053 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[223]	NCT05255302	Clinicaltrials.gov: NCT05255302. De-escalation Immunotherapy mAintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05255302 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A2
[224]	NCT05259319	Clinicaltrials.gov: NCT05259319. Study Evaluating the Safety and the Efficacy of Combination of Atezolizumab, Tiragolumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Oligometastatic Multiorgan (IMMUNOs-SBRT). Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259319 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[225]	NCT05260606	Clinicaltrials.gov: NCT05260606. Imaging Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05260606 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[226]	NCT05261438	Clinicaltrials.gov: NCT05261438. Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05261438 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[227]	NCT05284539	Clinicaltrials.gov: NCT05284539. Efficacy of Platinum-based Chemotherapy Plus Immune Checkpoint Inhibitors for EGFR/ALK/ROS1 Mutant Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284539 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[228]	NCT05295212	Clinicaltrials.gov: NCT05295212. Atezolizumab Combined With Platinum-based Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Patients With Resectable Stage II-IIIb. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05295212 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[229]	NCT05325684	Clinicaltrials.gov: NCT05325684. PD-L1 Inhibitor Rechallenge After PD-1 Immunotherapy for Patients With Solid Tumor Beyond Lung Cancer. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05325684 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[230]	NCT05334329	Clinicaltrials.gov: NCT05334329. Genetically Engineered Natural Killer (NK) Cells With or Without Atezolizumab for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With PD-1 and/or PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05334329 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[231]	NCT05340309	Clinicaltrials.gov: NCT05340309. Subcutaneous Atezolizumab for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05340309 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[232]	NCT05344209	Clinicaltrials.gov: NCT05344209. Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Treatment +/- UV1 Vaccination in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05344209 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A3
[233]	NCT05361395	Clinicaltrials.gov: NCT05361395. First-Line Tarlatamab in Combination With Carboplatin, Etoposide, and PD-L1 Inhibitor in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05361395 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[234]	NCT05395052	Clinicaltrials.gov: NCT05395052. FT536 Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05395052 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[235]	NCT05418660	Clinicaltrials.gov: NCT05418660. Observational Retrospective Study on PD1/PDL1 Inhibitors Treatment Duration in Patients With NSCLC. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05418660 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[236]	NCT05429866	Clinicaltrials.gov: NCT05429866. Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429866 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[237]	NCT05468489	Clinicaltrials.gov: NCT05468489. To Evaluate Efficacy and Safety of Serplulimab + Chemotherapy (Carboplatin- Etoposide) in US Patients With ES-SCLC. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468489 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[238]	NCT05470595	Clinicaltrials.gov: NCT05470595. A Single-arm Trial of Atezolizumab/Platinum/Etoposide for the Treatment of Advanced Large-cell Neuroendocrine Cancer of the Lung. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05470595 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[239]	NCT05501665	Clinicaltrials.gov: NCT05501665. Split Course Adaptive Radiation Therapy With Pembrolizumab With/Without Chemotherapy for Treating Stage IV Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05501665 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[240]	NCT05515627	Clinicaltrials.gov: NCT05515627. Atezolizumab for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05515627 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[241]	NCT05578326	Clinicaltrials.gov: NCT05578326. Study of Trilaciclib and Lurbinectidin. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05578326 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[242]	NCT05581004	Clinicaltrials.gov: NCT05581004. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO7502175 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581004 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[243]	NCT05588388	Clinicaltrials.gov: NCT05588388. Study of Bevacizumab in Combination With Chemoimmunotherapy and Atezolizumab in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer and Liver Metastases. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05588388 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[244]	NCT05595460	Clinicaltrials.gov: NCT05595460. Study of RYZ101 in Combination With SoC in Subjects With SSTR+ ES-SCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05595460 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[245]	NCT05653531	Clinicaltrials.gov: NCT05653531. Clinical Significance of Hepatic Biomarkers in Lung Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05653531 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[246]	NCT05655663	Clinicaltrials.gov: NCT05655663. Evaluation of Vascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Head and Neck or Lung Cancer. Stand: 12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05655663 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[247]	NCT05683977	Clinicaltrials.gov: NCT05683977. A French Real-life Study: Evaluation of durvALumab Utilization and Effectiveness for First Line Extensive Stage Small Cell Lung Cancer.. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683977 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[248]	NCT05689671	Clinicaltrials.gov: NCT05689671. Pemetrexed-free vs. Pemetrexed-based Immunochemotherapy in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05689671 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[249]	NCT05703971	Clinicaltrials.gov: NCT05703971. Quaratusogene Ozeplasmid (Reqorsa) and Atezolizumab Maintenance Therapy in ES-SCLC Patients. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05703971 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[250]	NCT05703997	Clinicaltrials.gov: NCT05703997. FASTing-like Approach and Maintenance IMMunotherapy in ES-SCLC Patients Not Progressing on Chemoimmunotherapy Induction. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05703997 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[251]	NCT05745350	Clinicaltrials.gov: NCT05745350. First Line Pembrolizumab, Plinabulin Plus Etoposide and Platinum (EP) for ES-SCLC. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05745350 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[252]	NCT05746481	Clinicaltrials.gov: NCT05746481. Carboplatin, Pemetrexed, and Atezolizumab in Patients With Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Untreated Brain Metastases. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05746481 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[253]	NCT05765084	Clinicaltrials.gov: NCT05765084. Integration of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab and WT1/DC Vaccination Into Platinum/Pemetrexed-based First-line Treatment for Epithelioid Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05765084 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[254]	NCT05781308	Clinicaltrials.gov: NCT05781308. Combination of Paclitaxel-bevacizumab ± Atezolizumab in Patients With Advanced NSCLC Progressing After Immunotherapy & Chemotherapy. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05781308 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A2
[255]	NCT05797493	Clinicaltrials.gov: NCT05797493. Panomic Approach to Immune-Connected Assays in Small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05797493 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[256]	NCT05798663	Clinicaltrials.gov: NCT05798663. Atezolizumab Immunotherapy With or Without Tiragolumab for Patients With Unresectable Stage III NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798663 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[257]	NCT05825625	Clinicaltrials.gov: NCT05825625. NeoTRACK - Dissection of IO Efficacy in NSCLC by Longitudinal tracKing. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05825625 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[258]	NCT05834348	Clinicaltrials.gov: NCT05834348. A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway.. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834348 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[259]	NCT05834413	Clinicaltrials.gov: NCT05834413. Clinical Study on the Prevention of Driver Gene Negative II-IIIa Lung Cancer Recurrence and Metastasis by Staged Chinese Herbal Medicine Combined With Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834413 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[260]	NCT05844150	Clinicaltrials.gov: NCT05844150. A Study of PM8002 (Anti-PD-L1/VEGF) in Combination With Chemotherapy in Patients With ES-SCLC. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05844150 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[261]	NCT05859217	Clinicaltrials.gov: NCT05859217. A Study of Combining Cabozantinib and Atezolizumab for Advanced/Metastatic NSCLC (Cabatezo-1). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05859217 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[262]	NCT05867121	Clinicaltrials.gov: NCT05867121. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO7496353 in Combination With a Checkpoint Inhibitor With or Without Standard-of-Care Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05867121 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[263]	NCT05877430	Clinicaltrials.gov: NCT05877430. Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of CJRB-101 With Pembrolizumab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877430 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A2
[264]	NCT05902260	Clinicaltrials.gov: NCT05902260. The Effects of an Nutritional Intervention on PD-1 ICI in NSCLC. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05902260 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[265]	NCT05935774	Clinicaltrials.gov: NCT05935774. OT-101 in Combination With Atezolizumab for the Treatment of Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935774 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[266]	NCT05944237	Clinicaltrials.gov: NCT05944237. HTL0039732 in Participants With Advanced Solid Tumours. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05944237 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[267]	NCT05991206	Clinicaltrials.gov: NCT05991206. A Real-World Study of Atezolizumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage II-III B NSCLC. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991206 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[268]	NCT06031597	Clinicaltrials.gov: NCT06031597. Radiotherapy Combined With ICIs as Treatment for LA-NSCLC After Failing Induction Immunochemotherapy. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06031597 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[269]	NCT06049966	Clinicaltrials.gov: NCT06049966. Atezolizumab in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06049966 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[270]	NCT06066138	Clinicaltrials.gov: NCT06066138. A Study of Therapeutic Drug Monitoring-Based Atezolizumab Dosing. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06066138 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[271]	NCT06077500	Clinicaltrials.gov: NCT06077500. DAREON™-8: A Study to Test How Well Different Doses of BI 764532 in Addition to Standard of Care Are Tolerated by People With Advanced Small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077500 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[272]	NCT06090318	Clinicaltrials.gov: NCT06090318. Milademetan in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors With CDKN2A Loss. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06090318 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[273]	NCT06097962	Clinicaltrials.gov: NCT06097962. Safety and Efficacy of NK510 to Treat NSCLC. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097962 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[274]	NCT06110572	Clinicaltrials.gov: NCT06110572. Phase I/II Trial in ES-SCLC to Enhance Response to Atezolizumab Plus Chemotherapy With Total Body Irradiation. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06110572 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[275]	NCT06161532	Clinicaltrials.gov: NCT06161532. Sacituzumab Govitecan With or Without Atezolizumab Immunotherapy in Rare Genitourinary Tumors (SMART) Such as Small Cell, Adenocarcinoma, and Squamous Cell Bladder/Urinary Tract Cancer, Renal Medullary Carcinoma and Penile Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06161532 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[276]	NCT06195683	Clinicaltrials.gov: NCT06195683. Serplulimab for Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With TPS \geq 50%: a Prospective, Single-center, Single-arm Phase 2 Study.. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195683 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[277]	NCT06267001	Clinicaltrials.gov: NCT06267001. A Study of Tiragolumab Plus Atezolizumab Compared With Placebo Plus Atezolizumab in Participants With Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer Who Have Received Adjuvant Platinum-based Chemotherapy. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06267001 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[278]	NCT06287775	Clinicaltrials.gov: NCT06287775. Testing the Combination of an Anti-cancer Drug, Iadademstat, With Other Anti-cancer Drugs (Atezolizumab or Durvalumab) at Improving Outcomes for Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287775 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[279]	NCT06356701	Clinicaltrials.gov: NCT06356701. Tumor Nutritional Therapy in the First-line Treatment of Stage IV NSCLC. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356701 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[280]	NCT06362252	Clinicaltrials.gov: NCT06362252. A Study of I-DXd in Combination With Atezolizumab With or Without Carboplatin as First-Line Induction or Maintenance in Subjects With Extensive Stage-Small Cell Lung Cancer (IDEate-Lung03). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06362252 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[281]	NCT06422403	Clinicaltrials.gov: NCT06422403. A Value-Driven Study on Reducing Immune Checkpoint Inhibitor Dosing Frequency in Advanced Cancers. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422403 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[282]	NCT06429696	Clinicaltrials.gov: NCT06429696. PD-L1 Inhibitor Combined With Apatinib as First-line Maintenance Treatment for Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429696 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[283]	NCT06463665	Clinicaltrials.gov: NCT06463665. Efficacy & Safety of Olvimulogene Nativacirepvec & Platinum-doublet + Physician's of Choice Immune Checkpoint Inhibitor Compared to Docetaxel in NSCL Cancer (VIRO-25). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463665 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[284]	NCT06475209	Clinicaltrials.gov: NCT06475209. Adebrelimab + Apatinib in SCLC Maintenance Therapy. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06475209 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
[285]	NCT06492954	Clinicaltrials.gov: NCT06492954. Atezolizumab in Combination With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Surgery for Relapsed Osteosarcoma. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492954 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[286]	NCT06529081	Clinicaltrials.gov: NCT06529081. Radiotherapy Strategies for Use in Combined Treatment of Small-cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06529081 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[287]	EUCTR2013-000177-69	EU-CTR: 13-000177-69. A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (Mpd13280a) in Patients with Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000177-69 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[288]	EUCTR2013-001142-34	EU-CTR: 13-001142-34. A Phase Ii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after Platinum Failure [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[289]	EUCTR2013-003330-32	EU-CTR: 13-003330-32. A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd13280a in Patients with Pd L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003330-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[290]	EUCTR2013-003331-30	EU-CTR: 13-003331-30. A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after Failure with Platinum-Containing Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[291]	EUCTR2014-003083-21	EU-CTR: 14-003083-21. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine for Pd-L1-Selected, Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[292]	EUCTR2014-003106-33	EU-CTR: 14-003106-33. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd11 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[293]	EUCTR2014-003205-15	EU-CTR: 14-003205-15. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib-Iiia Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003205-15 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[294]	EUCTR2014-003206-32	EU-CTR: 14-003206-32. A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[295]	EUCTR2014-003207-30	EU-CTR: 14-003207-30. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[296]	EUCTR2014-003208-59	EU-CTR: 14-003208-59. A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin - Paclitaxel or Mpd13280a in Combination with Carboplatin- Nab Paclitaxel Versus Carboplatin - Nab-Paclitaxel in Chemotherapy Naïve Patients with Stage Iv Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[297]	EUCTR2015-000269-30	EU-CTR: 15-000269-30. An Open-Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[298]	EUCTR2015-000907-19	EU-CTR: 15-000907-19. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic solid tumors after or during investigational imaging [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[299]	EUCTR2015-003605-42	EU-CTR: 15-003605-42. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage Iv Non-Squamous Non?Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[300]	EUCTR2015-004189-27	EU-CTR: 15-004189-27. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Patients with Her2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[301]	EUCTR2015-004861-97	EU-CTR: 15-004861-97. A Phase I/iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Antipd-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004861-97 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[302]	EUCTR2015-005007-86	EU-CTR: 15-005007-86. A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[303]	EUCTR2015-005008-27	EU-CTR: 15-005008-27. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[304]	EUCTR2015-005464-42	EU-CTR: 15-005464-42. A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[305]	EUCTR2016-001881-27	EU-CTR: 16-001881-27. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[306]	EUCTR2016-002579-83	EU-CTR: 16-002579-83. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[307]	EUCTR2016-002625-11	EU-CTR: 16-002625-11. An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[308]	EUCTR2016-003795-49	EU-CTR: 16-003795-49. A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[309]	EUCTR2016-005189-75	EU-CTR: 16-005189-75. An Open-Label, Multicenter Extension and Long-Term Observational Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[310]	EUCTR2017-000076-28	EU-CTR: 17-000076-28. A Phase Ii/Iii Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Nscle) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-Fast: Blood-First Assay Screening Trial) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[311]	EUCTR2017-000358-20	EU-CTR: 17-000358-20. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[312]	EUCTR2017-001267-21	EU-CTR: 17-001267-21. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MORPHEUS-LUNG) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[313]	EUCTR2017-001409-34	EU-CTR: 17-001409-34. A Phase Iii/Iv, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-Term Safety and Efficacy in Previously-Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tail) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[314]	EUCTR2017-001912-13	EU-CTR: 17-001912-13. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[315]	EUCTR2017-001979-23	EU-CTR: 17-001979-23. A randomized, open-label Phase II/III efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction and high immune responsiveness (MO30039/MO43340) – The DANTE Trial A Trial of AIO in collaboration with SAKK [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[316]	EUCTR2017-002474-39	EU-CTR: 17-002474-39. An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[317]	EUCTR2017-002857-12	EU-CTR: 17-002857-12. A Phase Iii, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with Atezolizumab or Placebo in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Resectable Stage Ii, Iiia, or Select Iiib Non–Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A6
[318]	EUCTR2017-003182-94	EU-CTR: 17-003182-94. An Open-Label, Multicenter, Phase Ii Study to Evaluate the Therapeutic Activity of Ro6874281, an Immunocytokine, Consisting of Interleukin-2 Variant (Il-2v) Targeting Fibroblast Activation Protein-A (Fap), in Combination with Atezolizumab (Anti-Pd-L1), Administered Intravenously, in Participants with Advanced and/or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[319]	EUCTR2017-003353-41	EU-CTR: 17-003353-41. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase Iia clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[320]	EUCTR2017-003854-17	EU-CTR: 17-003854-17. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[321]	EUCTR2017-003947-39	EU-CTR: 17-003947-39. A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[322]	EUCTR2017-004572-62	EU-CTR: 17-004572-62. A randomized phase II study comparing atezolizumab after concurrent chemo-radiotherapy with chemo-radiotherapy alone in limited disease small-cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[323]	EUCTR2017-005142-29	EU-CTR: 17-005142-29. PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VArised tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[324]	EUCTR2017-005154-11	EU-CTR: 17-005154-11. Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[325]	EUCTR2018-000280-81	EU-CTR: 18-000280-81. A Phase II, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Study of Mtig7192a, an Anti-Tigit Antibody, in Combination with Atezolizumab in Chemotherapy-Naive Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000280-81 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[326]	EUCTR2018-000367-83	EU-CTR: 18-000367-83. A Randomized Phase III Trial of Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab versus Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel and Bevacizumab in Metastatic (stage IVB), Persistent, or Recurrent Carcinoma of the Cervix [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[327]	EUCTR2018-001744-62	EU-CTR: 18-001744-62. A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[328]	EUCTR2018-001923-38	EU-CTR: 18-001923-38. Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[329]	EUCTR2018-002180-25	EU-CTR: 18-002180-25. A multicentre randomised phase III trial comparing atezolizumab plus bevacizumab and standard chemotherapy versus bevacizumab and standard chemotherapy as first-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002180-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[330]	EUCTR2018-002190-21	EU-CTR: 18-002190-21. The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[331]	EUCTR2018-002328-18	EU-CTR: 18-002328-18. A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/III STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB SUBCUTANEOUS COMPARED WITH ATEZOLIZUMAB INTRAVENOUS IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002328-18 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[332]	EUCTR2018-002607-34	EU-CTR: 18-002607-34. Phase II, open-label study of atezolizumab in a CoHort of pretreated, Advanced Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with rare histological subtypes – CHANCE trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002607-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[333]	EUCTR2018-003120-36	EU-CTR: 18-003120-36. A Phase ½ First-in-human Study of the Safety and Efficacy of IMC-C103C as a Single Agent and in Combination with Atezolizumab in HLA-A*0201-positive Patients with Advanced MAGE-A4-positive Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003120-36 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[334]	EUCTR2018-003172-12	EU-CTR: 18-003172-12. A Phase ½, open-label, multi-center study of the safety and efficacy of KY1044 as single agent and in combination with anti-PD-L1 (atezolizumab) in adult patients with selected advanced malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[335]	EUCTR2018-003352-20	EU-CTR: 18-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[336]	EUCTR2018-003973-82	EU-CTR: 18-003973-82. Phase II randomized trial comparing atezolizumab versus atezolizumab plus bevacizumab as first-line treatment in PD-L1 high advanced non-small-cell lung cancer patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003973-82 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[337]	EUCTR2018-004654-17	EU-CTR: 18-004654-17. A phase II open-label study of Atezolizumab in combination with bevacizumab as first line treatment for locally advanced or metastatic high-intermediate tumour mutation burden (TMB) selected non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[338]	EUCTR2019-000727-41	EU-CTR: 19-000727-41. A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (\pm Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after Targeted therapies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[339]	EUCTR2019-000850-78	EU-CTR: 19-000850-78. Atezolizumab combined with BDB001 and immunogenic radiotherapy in participants with advanced solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000850-78 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[340]	EUCTR2019-001146-17	EU-CTR: 19-001146-17. A Phase Iiib, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination with Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001146-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[341]	EUCTR2019-001553-12	EU-CTR: 19-001553-12. Phase I-II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of PM01183 and Atezolizumab in Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer that Progressed Following Prior Therapy with Platinum-Based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001553-12 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[342]	EUCTR2019-001679-36	EU-CTR: 19-001679-36. Treatment Of Metastatic Bladder cancer at the time Of biochemical reLApse following radical cystectomy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001679-36 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[343]	EUCTR2019-001687-30	EU-CTR: 19-001687-30. A randomised non-comparative open label phase II trial of atezolizumab plus bevacizumab, with carboplatin-paclitaxel or pemetrexed, in EGFR mutant non-small cell lung carcinoma with acquired resistance [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[344]	EUCTR2019-001707-21	EU-CTR: 19-001707-21. Single-Arm Phase II-Study in Patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) with Poor Performance Status receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001707-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[345]	EUCTR2019-002784-10	EU-CTR: 19-002784-10. A PHASE IIIb, SINGLE ARM STUDY OF CARBOPLATIN OR CISPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002784-10 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[346]	EUCTR2019-002925-31	EU-CTR: 19-002925-31. A Phase Iii, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab, an Anti-Tigit Antibody, in Combination with Atezolizumab Compared with Placebo in Combination with Atezolizumab in Patients with Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Pd-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002925-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[347]	EUCTR2019-003301-97	EU-CTR: 19-003301-97. A Phase Iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide with or without Tiragolumab (Anti-Tigit Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003301-97 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[348]	EUCTR2019-003449-14	EU-CTR: 19-003449-14. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RO7198457 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE FOLLOWING ADJUVANT PLATINUM-DOUBLET CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WHO ARE ctDNA POSITIVE AFTER SURGICAL RESECTION OF STAGE II-III NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003449-14 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A6
[349]	EUCTR2019-003593-17	EU-CTR: 19-003593-17. Phase 1/2a, first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and preliminary efficacy of BNT411 as a monotherapy in patients with solid tumors and in combination with atezolizumab, carboplatin and etoposide in patients with chemotherapy-naïve extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003593-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[350]	EUCTR2019-003798-25	EU-CTR: 19-003798-25. A phase II, single arm study of CarbopLatin plus Etoposide with Bevacizumab and Atezolizumab in patients with exTENDED-disease small-cell lung cancer (SCLC) – CeLEBrATE trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003798-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[351]	EUCTR2019-003916-29	EU-CTR: 19-003916-29. - TREASURE- Thoracic RadiothErapy with Atezolizumab in Small cell lUng canceR Extensive disease: a randomized, open-label, multicenter phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003916-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[352]	EUCTR2019-004046-16	EU-CTR: 19-004046-16. A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[353]	EUCTR2019-004773-29	EU-CTR: 19-004773-29. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared with Durvalumab in Patients with Locally Advanced, Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed after Concurrent Platinum-Based Chemoradiation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004773-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[354]	EUCTR2020-000100-11	EU-CTR: 20-000100-11. A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Tezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Docetaxel Monotherapy in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with an Anti-Pd-L1/Pd-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[355]	EUCTR2020-000348-77	EU-CTR: 20-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[356]	EUCTR2020-000388-21	EU-CTR: 20-000388-21. Exploratory study evaluating the potential of immune signature profiling for predicting response in patients with resectable Stage II, IIIA and select IIIB (T3N2 only) non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) to neoadjuvant ATEZOLIZUMAB plus Carboplatin/Nab Paclitaxe [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000388-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[357]	EUCTR2020-002683-31	EU-CTR: 20-002683-31. A Phase II, single-arm trial of Atezolizumab/Platinum/Etoposide for the treatment of advanced large-cell neuroendocrine cancer of the lung [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002683-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[358]	EUCTR2020-002770-27	EU-CTR: 20-002770-27. Phase 1 and phase 2a, first-in-human study of DRP-104, a glutamine antagonist, in adult patients with advanced solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002770-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[359]	EUCTR2020-002851-39	EU-CTR: 20-002851-39. A Phase Ii/Iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination with Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients with Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002851-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[360]	EUCTR2020-002853-11	EU-CTR: 20-002853-11. A Phase Ii, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Neoadjuvant and Adjuvant Tiragolumab Plus Atezolizumab, with or without Platinum-Based Chemotherapy, in Patients with Previously Untreated Locally Advanced Resectable Stage Ii, Iiia, or Select Iiib Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002853-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[361]	EUCTR2020-004459-33	EU-CTR: 20-004459-33. A phase II trial of Atezolizumab plus induction chemotherapy (CT) plus chemo-radiotherapy and Atezolizumab maintenance therapy in non-resectable stage IIIa-IIIb non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004459-33 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[362]	EUCTR2020-005562-34	EU-CTR: 20-005562-34. Integrative analysis of the tumor microenvironment and optimization of the immunotherapy duration in non-small cell lung cancer patients. OPTIMUNE-LUNG study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005562-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[363]	EUCTR2021-000615-23	EU-CTR: 21-000615-23. Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000615-23 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[364]	EUCTR2021-000707-20	EU-CTR: 21-000707-20. A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AFM24 in Combination with Atezolizumab in Patients with Selected Advanced/Metastatic EGFR-expressing Cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000707-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[365]	EUCTR2021-001415-90	EU-CTR: 21-001415-90. Interventional Platform Study Investigating the Impact of Digital Health Solutions on Health Outcomes and Health-Care Resource Utilization in Participants Receiving Systemic Treatment in Clinical Practice (Origama) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001415-90 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[366]	EUCTR2021-001930-20	EU-CTR: 21-001930-20. A Phase Iii, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Lurbinectedin in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (Es-Sclc) Following First-Line Induction Therapy with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001930-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[367]	EUCTR2021-002695-40	EU-CTR: 21-002695-40. A Phase Ii, Single-Arm Study of Atezolizumab in Patients with Locally Advanced, Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed after Platinum-Based Concurrent Chemoradiation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002695-40 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[368]	EUCTR2021-003189-11	EU-CTR: 21-003189-11. An open label study followed by a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group and an extension study to investigate the safety and efficacy of GB1211 (a galectin-3 inhibitor) in combination with atezolizumab in patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003189-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[369]	EUCTR2021-003266-13	EU-CTR: 21-003266-13. A Phase 2 Randomised Open Two-Arm Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Immunotherapy Combined with Extensive Radiotherapy for the Treatment of Stage Iv Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003266-13 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[370]	EUCTR2021-004067-28	EU-CTR: 21-004067-28. A Randomized, Multicenter, Open-Label Cross-over Study to Evaluate Participant and Healthcare Professional Reported Preference for Subcutaneous Atezolizumab Compared with Intravenous Atezolizumab Formulation in Participants with Nonsmall Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004067-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[371]	EUCTR2021-004155-16	EU-CTR: 21-004155-16. A Phase Ib/II Dose Finding Study Assessing Safety and Efficacy of ¹⁷⁷ Lu Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in Combination with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab in Induction and with Atezolizumab in Maintenance Phase [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004155-16 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
EU-CTR			
[372]	EUCTR2021-005034-42	EU-CTR: 21-005034-42. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-008) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005034-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[373]	EUCTR2021-005610-33	EU-CTR: 21-005610-33. iPREDICT Trial: A Phase IIB, Open Label, Study of 89Zr-Df-Crefmirlimab PET/CT in Subjects with Selected Advanced or Metastatic Malignancies including Melanoma, Merkel Cell, Renal Cell and Non-Small Cell Lung Cancers, Scheduled to Receive Standard-of-Care Immunotherapy (IOT) as a Single Agent or Combination, to Predict Response to Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005610-33 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[374]	EUCTR2022-001157-23	EU-CTR: 22-001157-23. A Phase Ii, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of the Intravenous Fixed-Dose Combination (Iv Fdc) of Tiragolumab and Atezolizumab in Participants with Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001157-23 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Pembrolizumab vs. Gemcitabin

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov	35	35	0
EU-CTR	37	37	0
Summe	$\Sigma = 72$	$\Sigma = 72$	$\Sigma = 0$

Liste ausgeschlossener Registerinträge aus Suche nach RCT für indirekte Vergleiche:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT02009449	Clinicaltrials.gov: NCT02009449. A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02009449 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[002]	NCT02079636	Clinicaltrials.gov: NCT02079636. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02079636 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[003]	NCT02142738	Clinicaltrials.gov: NCT02142738. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02142738 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A3
[004]	NCT02194738	Clinicaltrials.gov: NCT02194738. Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIa Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02194738 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[005]	NCT02331251	Clinicaltrials.gov: NCT02331251. Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). Stand: 07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02331251 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A5
[006]	NCT02376699	Clinicaltrials.gov: NCT02376699. Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02376699 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[007]	NCT02393248	Clinicaltrials.gov: NCT02393248. Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393248 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[008]	NCT02422381	Clinicaltrials.gov: NCT02422381. MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02422381 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[009]	NCT02991482	Clinicaltrials.gov: NCT02991482. PembROLizumab Immunotherapy Versus Standard Chemotherapy for Advanced prE-treated Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02991482 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[010]	NCT03009058	Clinicaltrials.gov: NCT03009058. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. Stand: 08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03009058 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A5
[011]	NCT03083808	Clinicaltrials.gov: NCT03083808. Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03083808 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[012]	NCT03085914	Clinicaltrials.gov: NCT03085914. A Study of Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03085914 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[013]	NCT03137771	Clinicaltrials.gov: NCT03137771. Maintenance Chemotherapy With or Without Local Consolidative Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03137771 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[014]	NCT03329950	Clinicaltrials.gov: NCT03329950. A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329950 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[015]	NCT03425643	Clinicaltrials.gov: NCT03425643. Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03425643 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[016]	NCT03823625	Clinicaltrials.gov: NCT03823625. An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemonaive Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC). Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823625 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A2
[017]	NCT03884556	Clinicaltrials.gov: NCT03884556. TTX-030 Single Agent and in Combination With Immunotherapy or Chemotherapy for Patients With Advanced Cancers. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03884556 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[018]	NCT03971474	Clinicaltrials.gov: NCT03971474. Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Non-Match Treatment Trial). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971474 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[019]	NCT04060342	Clinicaltrials.gov: NCT04060342. GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04060342 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[020]	NCT04083599	Clinicaltrials.gov: NCT04083599. GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083599 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[021]	NCT04115410	Clinicaltrials.gov: NCT04115410. PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115410 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[022]	NCT04216316	Clinicaltrials.gov: NCT04216316. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Berzosertib (M6620, VX-970), to the Usual Treatments (Cisplatin and Gemcitabine) and to Pembrolizumab for Patients With Advanced Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04216316 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[023]	NCT04222972	Clinicaltrials.gov: NCT04222972. A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04222972 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[024]	NCT04267848	Clinicaltrials.gov: NCT04267848. Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Trial. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04267848 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[025]	NCT04306900	Clinicaltrials.gov: NCT04306900. TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04306900 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[026]	NCT04336098	Clinicaltrials.gov: NCT04336098. Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04336098 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[027]	NCT04586465	Clinicaltrials.gov: NCT04586465. Dynamic PET/CT Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-PD1 Combination With Chemotherapy for IIa-IIIb NSCLC. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586465 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[028]	NCT05096663	Clinicaltrials.gov: NCT05096663. Testing the Use of Combination Immunotherapy Treatment (N-803 [ALT-803] Plus Pembrolizumab) Against the Usual Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Treatment Trial). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05096663 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[029]	NCT05318573	Clinicaltrials.gov: NCT05318573. A Study to Evaluate Safety, Efficacy of FF-10832 in Combo With Pembrolizumab in Urothelial & Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05318573 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[030]	NCT05834413	Clinicaltrials.gov: NCT05834413. Clinical Study on the Prevention of Driver Gene Negative II-IIIa Lung Cancer Recurrence and Metastasis by Staged Chinese Herbal Medicine Combined With Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834413 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[031]	NCT05979818	Clinicaltrials.gov: NCT05979818. Propranolol Hydrochloride in Combination With Sintilimab and Platinum-based Chemotherapy for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05979818 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[032]	NCT06032052	Clinicaltrials.gov: NCT06032052. Single-drug Chemotherapy Plus Immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Elderly Patients. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032052 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[033]	NCT06311981	Clinicaltrials.gov: NCT06311981. Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Lung Cancer in Elderly Patients. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311981 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[034]	NCT06312137	Clinicaltrials.gov: NCT06312137. A Study to Assess Efficacy and Safety of Pembrolizumab With or Without Sacituzumab Tirumotecan (MK- 2870) in Adult Participants With Resectable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Not Achieving Pathological Complete Response (pCR) (MK-2870-019). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06312137 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[035]	NCT06447662	Clinicaltrials.gov: NCT06447662. A Study to Learn About the Study Medicine PF-07934040 When Given Alone or With Other Anti-cancer Therapies in People With Advanced Solid Tumors That Have a Genetic Mutation.. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447662 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[036]	EUCTR2012-000134-19	EU-CTR: 2012-000134-19. A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000134-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[037]	EUCTR2014-000323-25	EU-CTR: 2014-000323-25. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[038]	EUCTR2015-001020-27	EU-CTR: 2015-001020-27. A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[039]	EUCTR2015-005731-41	EU-CTR: 2015-005731-41. A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[040]	EUCTR2016-001432-35	EU-CTR: 2016-001432-35. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[041]	EUCTR2016-001779-54	EU-CTR: 2016-001779-54. A multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC). "PANGEA-Breast" [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001779-54 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[042]	EUCTR2016-002062-31	EU-CTR: 2016-002062-31. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002062-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[043]	EUCTR2016-002831-14	EU-CTR: 2016-002831-14. A Phase ½, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002831-14 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[044]	EUCTR2016-003657-15	EU-CTR: 2016-003657-15. A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol Pembrolizumab Combination Therapy in Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[045]	EUCTR2016-003832-19	EU-CTR: 2016-003832-19. A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[046]	EUCTR2016-004466-26	EU-CTR: 2016-004466-26. Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of G1T28 in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer Receiving Gemcitabine and Carboplatin Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004466-26 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[047]	EUCTR2016-004678-16	EU-CTR: 2016-004678-16. A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[048]	EUCTR2017-000456-26	EU-CTR: 2017-000456-26. Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[049]	EUCTR2017-001041-27	EU-CTR: 2017-001041-27. A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50% [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[050]	EUCTR2017-001111-36	EU-CTR: 2017-001111-36. An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[051]	EUCTR2017-001664-37	EU-CTR: 2017-001664-37. A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001664-37 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[052]	EUCTR2017-001741-27	EU-CTR: 2017-001741-27. A Multicenter, Open-Label, Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avelumab (Msb0010718c) in Combination with Chemotherapy with or without Other Anti-Cancer Immunotherapies as First-Line Treatment in Patients with Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[053]	EUCTR2017-001832-21	EU-CTR: 2017-001832-21. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[054]	EUCTR2017-003323-30	EU-CTR: 2017-003323-30. Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[055]	EUCTR2017-003382-10	EU-CTR: 2017-003382-10. Quality of life in patients with non-adipocyte soft tissue sarcoma under palliative chemotherapy or pazopanib – a randomized, controlled trial- PazoQoL [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003382-10 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[056]	EUCTR2017-004331-37	EU-CTR: 2017-004331-37. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib (Tumors ≥ 4 Cm) to Stage Iiia Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004331-37 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[057]	EUCTR2017-005076-26	EU-CTR: 2017-005076-26. Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005076-26 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[058]	EUCTR2018-003808-39	EU-CTR: 2018-003808-39. A Phase 3, Randomized Double Blind Study to Evaluate Peri-operative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-Eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-866) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003808-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[059]	EUCTR2018-004004-19	EU-CTR: 2018-004004-19. A Phase 3 Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Study of Oral Infigratinib versus Gemcitabine with Cisplatin in Subjects with Advanced/Metastatic or Inoperable Cholangiocarcinoma with FGFR2 Gene Fusions/Translocations: The PROOF Trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004004-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[060]	EUCTR2018-004372-36	EU-CTR: 2018-004372-36. A phase Iia, multicenter, Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of BL-8040 and Pembrolizumab in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer, the COMBAT study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004372-36 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[061]	EUCTR2019-000721-50	EU-CTR: 2019-000721-50. A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000721-50 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[062]	EUCTR2019-000944-82	EU-CTR: 2019-000944-82. A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[063]	EUCTR2019-001879-37	EU-CTR: 2019-001879-37. A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination with Standard of Care in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 with Standard of Care or in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[064]	EUCTR2019-001892-35	EU-CTR: 2019-001892-35. An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Participants With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (KEYLYNK-009) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[065]	EUCTR2019-002463-10	EU-CTR: 2019-002463-10. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[066]	EUCTR2019-004023-20	EU-CTR: 2019-004023-20. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) versus CRT Alone in Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (KEYNOTE-992) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004023-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[067]	EUCTR2019-004542-15	EU-CTR: 2019-004542-15. An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[068]	EUCTR2020-003106-31	EU-CTR: 2020-003106-31. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 EV-304) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[069]	EUCTR2020-003395-41	EU-CTR: 2020-003395-41. An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived organoids in patients with metastatic colorectal cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003395-41 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[070]	EUCTR2021-002326-24	EU-CTR: 2021-002326-24. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nemvaleukin Alfa in Combination With Pembrolizumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Platinum-Resistant Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (ARTISTRY-7) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002326-24 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[071]	EUCTR2021-005742-14	EU-CTR: 2021-005742-14. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005742-14 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[072]	EUCTR2022-000371-39	EU-CTR: 2022-000371-39. A Phase 3 Randomized Clinical Study of MK-4280A (coformulated favezelimab MK-4280 plus pembrolizumab MK-3475) Versus Physician's Choice Chemotherapy in PD-(L)1-refractory, Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (KEYFORM-008) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000371-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

Suche nach RCT mit Pembrolizumab vs. Vinorelbin

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov	9	9	0
EU-CTR	6	6	0
Summe	$\Sigma = 15$	$\Sigma = 15$	$\Sigma = 0$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT für indirekte Vergleiche:

#	Registernummer	Titel	Ausschluss- grund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT02331251	Clinicaltrials.gov: NCT02331251. Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). Stand: 07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02331251 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A5
[002]	NCT02991482	Clinicaltrials.gov: NCT02991482. PembROLizuMab Immunotherapy Versus Standard Chemotherapy for Advanced prE-treated Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02991482 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[003]	NCT03656094	Clinicaltrials.gov: NCT03656094. Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. Stand: 12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656094 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[004]	NCT03801304	Clinicaltrials.gov: NCT03801304. Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801304 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[005]	NCT03823625	Clinicaltrials.gov: NCT03823625. An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemonaive Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC). Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823625 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A2
[006]	NCT04115410	Clinicaltrials.gov: NCT04115410. PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115410 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[007]	NCT06032052	Clinicaltrials.gov: NCT06032052. Single-drug Chemotherapy Plus Immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Elderly Patients. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032052 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[008]	NCT06310915	Clinicaltrials.gov: NCT06310915. Oral Chemotherapeutic Drugs Were Analyzed in Patients With Driver Gene Negative Locally Advanced/Advanced Non-small Cell Lung Cancer With PS Score 2 A Prospective, Single-arm, Multicenter, Observational Study on the Efficacy and Safety of Radiochemotherapy Combined With PD-1 Inhibitor. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06310915 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[009]	NCT06311981	Clinicaltrials.gov: NCT06311981. Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Lung Cancer in Elderly Patients. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311981 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[010]	EUCTR2012-000134-19	EU-CTR: 2012-000134-19. A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000134-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[011]	EUCTR2014-002048-42	EU-CTR: 2014-002048-42. An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-la Roche sponsored pertuzumab study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002048-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[012]	EUCTR2015-001020-27	EU-CTR: 2015-001020-27. A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[013]	EUCTR2016-002062-31	EU-CTR: 2016-002062-31. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002062-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe (Tabelle 4-5))
EU-CTR			
[014]	EUCTR2017-000456-26	EU-CTR: 2017-000456-26. Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[015]	EUCTR2017-004331-37	EU-CTR: 2017-004331-37. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage Ib (Tumors \geq 4 Cm) to Stage Iiia Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004331-37 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

Suche nach RCT mit Cemiplimab

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov	39	39	0
EU-CTR	9	9	0
Summe	$\Sigma = 48$	$\Sigma = 48$	$\Sigma = 0$

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

#	Registernummer	Titel	Ausschluss- grund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT03088540	Clinicaltrials.gov: NCT03088540. Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03088540 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[002]	NCT03367819	Clinicaltrials.gov: NCT03367819. Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies. Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367819 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A2
[003]	NCT03409614	Clinicaltrials.gov: NCT03409614. Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03409614 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[004]	NCT03430063	Clinicaltrials.gov: NCT03430063. A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03430063 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[005]	NCT03515629	Clinicaltrials.gov: NCT03515629. REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03515629 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A2
[006]	NCT03580694	Clinicaltrials.gov: NCT03580694. Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580694 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[007]	NCT03916627	Clinicaltrials.gov: NCT03916627. Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC in Adult Patients. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03916627 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[008]	NCT04157985	Clinicaltrials.gov: NCT04157985. Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157985 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[009]	NCT04460456	Clinicaltrials.gov: NCT04460456. A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04460456 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[010]	NCT04862650	Clinicaltrials.gov: NCT04862650. Cemiplimab, Low-Dose Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862650 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[011]	NCT04916002	Clinicaltrials.gov: NCT04916002. A Trial To Find Out If Vidutolimod Together With Cemiplimab Is Safe And If It Works In Adult Participants With Advanced Cancer Or Metastatic Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916002 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[012]	NCT04982224	Clinicaltrials.gov: NCT04982224. Study of REGN5093-M114 (METxMET Antibody-Drug Conjugate) in Adult Patients With Mesenchymal Epithelial Transition Factor (MET) Overexpressing Advanced Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04982224 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[013]	NCT05094804	Clinicaltrials.gov: NCT05094804. A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With Anticancer Agents. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05094804 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[014]	NCT05142189	Clinicaltrials.gov: NCT05142189. Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BNT116 Alone and in Combinations in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142189 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[015]	NCT05208944	Clinicaltrials.gov: NCT05208944. THIO Sequenced With Cemiplimab in Advanced NSCLC. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05208944 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[016]	NCT05259696	Clinicaltrials.gov: NCT05259696. Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259696 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[017]	NCT05344209	Clinicaltrials.gov: NCT05344209. Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Treatment +/- UV1 Vaccination in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05344209 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A3
[018]	NCT05363319	Clinicaltrials.gov: NCT05363319. An Observational Study to Assess the Effectiveness and Safety of Cemiplimab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Routine Clinical Practice Settings in Europe (CEMI-LUNG). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05363319 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[019]	NCT05401786	Clinicaltrials.gov: NCT05401786. Anti-PD-1 Re-challenge After Immune Priming by Ipilimumab and Immune Boosting by Radiotherapy in Advanced NSCLC. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401786 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[020]	NCT05429866	Clinicaltrials.gov: NCT05429866. Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429866 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[021]	NCT05501665	Clinicaltrials.gov: NCT05501665. Split Course Adaptive Radiation Therapy With Pembrolizumab With/Without Chemotherapy for Treating Stage IV Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05501665 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[022]	NCT05553834	Clinicaltrials.gov: NCT05553834. PCSK9 Inhibitor and PD-1 Inhibitor in Patients With Metastatic, Refractory To Prior Anti PD-1 Non-small Cell Lung. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05553834 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[023]	NCT05557591	Clinicaltrials.gov: NCT05557591. A Trial to Learn How the Cancer Vaccine BNT116 in Combination With Cemiplimab Works and How Safe the Combination is in Adults With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (EMPOWERVAX Lung 1). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557591 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[024]	NCT05704634	Clinicaltrials.gov: NCT05704634. A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of IL6-receptor Antibody Sarilumab in Combination With antiPD1 Antibody Cemiplimab for Patients With Non-small Cell Lung Cancer.. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704634 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[025]	NCT05785767	Clinicaltrials.gov: NCT05785767. A Study to Learn if a Combination of Fianlimab and Cemiplimab Versus Cemiplimab Alone is More Effective for Adult Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05785767 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[026]	NCT05800015	Clinicaltrials.gov: NCT05800015. A Trial to Learn How the Combination of Fianlimab With Cemiplimab and Chemotherapy Works Compared With Cemiplimab and Chemotherapy for Treating Adult Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05800015 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[027]	NCT05840770	Clinicaltrials.gov: NCT05840770. Cemiplimab for the Treatment of Untreated Brain Metastases From PD-L1 >= 50% Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840770 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[028]	NCT05864144	Clinicaltrials.gov: NCT05864144. A Study of SNS-101 (Anti VISTA) Monotherapy and in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05864144 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[029]	NCT05882734	Clinicaltrials.gov: NCT05882734. Tuvusertib (M1774) in Combination With Cemiplimab in Participants With Non-Squamous NSCLC (DDRiver NSCLC 322). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05882734 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A2
[030]	NCT06088771	Clinicaltrials.gov: NCT06088771. Neoadjuvant Dupilumab and Cemiplimab in Patients With Early-stage Resectable NSCLC. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06088771 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[031]	NCT06161441	Clinicaltrials.gov: NCT06161441. A Trial to Learn if the Combination of Fianlimab, Cemiplimab, and Chemotherapy is Safe and Works Better Than the Combination of Cemiplimab and Chemotherapy in Adult Patients With Non-Small Cell Lung Cancer That Can be Treated With Surgery. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06161441 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[032]	NCT06162572	Clinicaltrials.gov: NCT06162572. Phase 1b/2 Platform Study of Select Immunotherapy Combinations in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162572 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[033]	NCT06219317	Clinicaltrials.gov: NCT06219317. Immunotherapy Consolidation After Radical Treatment of Synchronous Oligo-metastatic NSCLC. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06219317 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[034]	NCT06269133	Clinicaltrials.gov: NCT06269133. Evaluation of Cemiplimab in Combination With Platinum-Doublet Chemotherapy in First-Line (1L) Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Adult United States (US) Patients. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06269133 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[035]	NCT06385262	Clinicaltrials.gov: NCT06385262. TOP 2301: Neoadjuvant Chemo for NSCLC. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385262 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[036]	NCT06449313	Clinicaltrials.gov: NCT06449313. Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy and Surgical Resection in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer With N3 Lymph Node Involvement. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06449313 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[037]	NCT06463665	Clinicaltrials.gov: NCT06463665. Efficacy & Safety of Olvimulogene Nanivacirepvec & Platinum-doublet + Physician's of Choice Immune Checkpoint Inhibitor Compared to Docetaxel in NSCL Cancer (VIRO-25). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463665 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[038]	NCT06465329	Clinicaltrials.gov: NCT06465329. A Study of Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Cemiplimab Plus Chemotherapy Plus Other Cancer Treatments for Adult Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465329 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[039]	NCT06532149	Clinicaltrials.gov: NCT06532149. ERectile Dysfunctions, gOnadotoxicity and Sexual Health Assessment in Men With Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532149 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[040]	EUCTR2016-004407-31	EU-CTR: 2016-004407-31. A Global, Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Regn2810 (Anti-Pd 1 Antibody) Versus Platinum Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Pd L1 + Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004407-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[041]	EUCTR2017-001041-27	EU-CTR: 2017-001041-27. A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50% [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[042]	EUCTR2017-001311-36	EU-CTR: 2017-001311-36. A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab(Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001311-36 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[043]	EUCTR2017-002846-61	EU-CTR: 2017-002846-61. A Phase ½ Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[044]	EUCTR2017-003684-35	EU-CTR: 2017-003684-35. A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab; Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003684-35 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[045]	EUCTR2020-001239-29	EU-CTR: 2020-001239-29. A Phase 2 Study of Cemiplimab, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, and ISA101b Vaccine in Patients with Recurrent/Metastatic HPV16 Cervical Cancer who have Experienced Disease Progression after First Line Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001239-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[046]	EUCTR2021-003266-13	EU-CTR: 2021-003266-13. A Phase 2 Randomised Open Two-Arm Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Immunotherapy Combined with Extensive Radiotherapy for the Treatment of Stage Iv Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003266-13 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[047]	EUCTR2021-005136-34	EU-CTR: 2021-005136-34. A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding, Phase 2 Study Evaluating THIO Sequenced with Cemiplimab (LIBTAYO®) in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005136-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[048]	EUCTR2022-002234-14	EU-CTR: 2022-002234-14. A Phase 1-2 Study of OR2805 Alone and in Combination with other Anti-cancer Agents in Subjects with Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002234-14 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2

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 4-72 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 4-72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

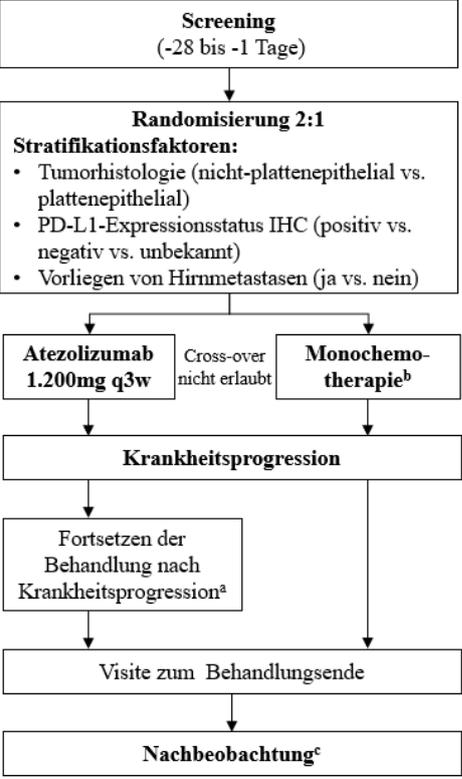
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <IPSOS>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2b	Genaue Fragestellungen und Hypothesen Ziele, und	<p>Fragestellung</p> <p>Die Studie IPSOS ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kommen) oder metastasiertem (Stadium IV), nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer), in der ersten Therapielinie, die als Platin-ungeeignet beurteilt wurden.</p> <p>Zielkriterien</p> <p>Primäres Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie nach Wahl des Prüfarztes mit Vinorelbin oder Gemcitabin.</p> <p><u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit:</u></p> <p>Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit anhand des Gesamtüberlebens (OS, Overall survival) von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kommen) oder metastasiertem (Stadium IV), NSCLC, in der ersten Therapielinie, die als Platin-ungeeignet beurteilt wurden.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS-Raten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. • Objektive Ansprechrate (ORR, Objective response rate) beurteilt durch den Prüfarzt gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. • Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free survival), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1. • Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1. • OS und vom Prüfarzt beurteiltes PFS gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit Programmed death-ligand 1 (PD-L1) Expression bestimmt anhand des SP263-Assays. <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin. <p><u>Patientenberichtete Endpunkte (PRO, Patient-Reported Outcomes)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung und Vergleich patientenberichteter Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>lungenkrebsassoziierter Symptome, Funktionen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL, Health-related quality of life) der Patienten, gemessen mittels des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem lungenkrebspezifischen Modul European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13).</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der antitumoralen Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie anhand ORR, PFS und DOR, beurteilt durch den Prüfarzt, gemäß modifizierter RECIST-Kriterien (imRC, Immune-mediated response criteria). • Untersuchung und Vergleich der Krankheitskontrollrate (DCR, Disease control rate), beurteilt durch den Prüfarzt, zwischen den Behandlungsarmen gemäß RECIST v1.1. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den wichtigsten Wirksamkeitsendpunkten und der PD-L1-Expression im Tumorgewebe. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den wichtigsten Wirksamkeitsendpunkten und explorativen Biomarkern im Tumorgewebe und im Plasma. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den wichtigsten Wirksamkeitsendpunkten und der Expression von Immunmarkern in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs, peripheral blood mononuclear cells). • Generieren von Nutzwerten zur Verwendung in ökonomischen Modellen für die Kostenerstattung durch Erfassung des Gesundheitszustands der Patienten anhand des Fragebogens European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L). <p>Statistische Hypothese</p> <p>Null- und Alternativhypothesen wurden für die OS-Analyse in Form eines Vergleichs der Überlebensfunktion $S(t)$ für die beiden Behandlungsarme formuliert:</p> $H_0: S_{\text{chemo}}(t) = S_{\text{Atezo}}(t) \text{ versus } H_1: S_{\text{chemo}}(t) \neq S_{\text{Atezo}}(t).$ <p>Das Hazard Ratio (HR) wurde anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells einschließlich eines 95 %-Konfidenzintervalls (KI) geschätzt. Die Stratifizierungsfaktoren umfassten Tumorhistologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial), PD-L1-Expressionsstatus, bestimmt mittels Immunhistochemie (IHC) (positiv vs. negativ vs. unbekannt) und Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>Eine unstratifizierte Analyse wurde ebenfalls durchgeführt.</p> <p>Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebenskurven für die einzelnen Behandlungsarme erstellt. Das mediane OS und die entsprechenden 95 %-KI wurden für jeden Behandlungsarm angegeben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Wurde eine Nichtproportionalität des Hazard Ratio festgestellt, wurden weitere Analysen und Tests durchgeführt. Weitere Einzelheiten zu diesem Szenario sind im statistischen Analyseplan (SAP) enthalten.</p> <p>Für die Interimsanalyse des OS wurde ein gruppensequentielles Design verwendet. Einzelheiten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse und zu den Abbruchgrenzen sind Abschnitt 7b der CONSORT sowie Abschnitt 6.8 des Studienprotokolls zu entnehmen. Einzelheiten zu den Hypothesentests sind im SAP enthalten.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie IPSOS ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB, die nicht für eine multimodale Therapie in Frage kommen) oder metastasiertem (Stadium IV), NSCLC, in der ersten Therapielinie, die aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands (ECOG PS von 2-3) als Platin-ungeeignet beurteilt wurden.</p> <p>Patienten ≥ 70 Jahre mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 konnten eingeschlossen werden, wenn sie durch den Prüfarzt aus folgenden Gründen als Platin-ungeeignet eingestuft wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) erhebliche Komorbiditäten b) Kontraindikation(en) für eine platinbasierte Chemotherapie-Doublette <p>Die Patienten wurden stratifiziert nach:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Tumorphistologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial), b) PD-L1-Expressionsstatus, bestimmt mittels IHC (positiv vs. negativ vs. unbekannt bestimmt mittels IHC Assay SP142) c) Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein) <p>Anschließend wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, um entweder Atezolizumab oder eine Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin zu erhalten.</p> <p>Zur Studienteilnahme geeignete Patienten mussten eine Tumorgewebeprobe zur zentralen Bewertung der PD-L1-Expression mittels IHC in einem Zentrallabor einreichen. Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, deren Gewebe für die PD-L1-Analyse auswertbar war, unabhängig vom Status der PD-L1-Expression.</p> <p>Aufgrund der bekannten Toxizitäten im Zusammenhang mit einer Monochemotherapie bzw. dem allgemein sich stark unterscheidenden Verträglichkeitsprofil, der Applikationsart (teilweise p.o.) und dem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Behandlungszyklus (teilweise 28 Tage) der Chemotherapien mit Vinorelbin oder Gemcitabin (z. B. Alopezie, Neutropenie, febrile Neutropenie) und Atezolizumab wurde die Studie im offenen Design durchgeführt. Eine durch die unterschiedlichen Dosierungsschemata erforderliche verlängerte Verabreichung von Placebo würde insbesondere für das hier untersuchte Patientenkollektive eine erhebliche Belastung darstellen. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht zulässig.</p> <p>Patienten im Atezolizumab-Arm mit nachgewiesenem klinischem Nutzen konnten gemäß der Entscheidung des Prüfarztes die Behandlung mit Atezolizumab nach Eintreten einer Krankheitsprogression fortsetzen, wenn die nötigen Voraussetzungen gemäß Abschnitt 3.1 des Studienprotokolls erfüllt waren.</p> <p>Tumorbeurteilungen erfolgten zu Studienbeginn, nach der Randomisierung alle sechs Wochen (± 5 Tage) über 48 Wochen und anschließend alle neun Wochen (± 5 Tage). Zusätzliche Scans wurden durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt war. Die Beurteilungen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 fortgesetzt. Bei Patienten, die in den Atezolizumab-Arm randomisiert wurden und nach einer Krankheitsprogression die Behandlung mit Atezolizumab weiterführten, wurden die Tumorbeurteilungen bis zum Abbruch der Behandlung fortgesetzt. Bei Nicht-Eintreten einer Krankheitsprogression wurden die Tumorbeurteilungen weitergeführt, unabhängig davon, ob der Patient die Studienbehandlung abgebrochen oder eine neue Krebstherapie begonnen hatte, außer, die Einverständniserklärung wurde widerrufen.</p> <p>Bei allen Patienten wurde das Tumoransprechen bis zur Krankheitsprogression durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 beurteilt. Patienten, die eine Behandlung mit Atezolizumab erhalten hatten, wurden zusätzlich gemäß modifizierter RECIST-Kriterien bis zum Behandlungsabbruch beurteilt.</p> <p>Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte, auch hinsichtlich nachfolgender Krebstherapien, bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		 <p>Abbildung: Studiendesign der Studie IPSOS</p> <p>a: Patienten im Atezolizumab-Arm mit nachgewiesenem klinischem Nutzen konnten gemäß der Entscheidung des Prüfarztes die Behandlung mit Atezolizumab nach Eintreten einer Krankheitsprogression fortsetzen, wenn die nötigen Voraussetzungen gemäß Abschnitt 3.1 des Studienprotokolls erfüllt waren.</p> <p>b: Monochemotherapie: Vinorelbin (p.o. oder i.v.) oder Gemcitabin (i.v.) nach Wahl des Prüfarztes gemäß relevanter lokaler Leitlinien oder der Fachinformation, q3w oder q4w</p> <p>c: Alle 2 Monate (± 5 Tage) bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokollversion 1 - 13. Februar 2017</u></p> <p>Originalprotokoll</p> <p>Änderungen des Studienprotokolls</p> <p><u>Protokollversion 2 - 29. Juni 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Ausschluss von Patienten unter 70 Jahren mit einem ECOG-PS von 0 oder 1, wurde in Übereinstimmung mit der ESMO-Leitlinie, zu den Ausschlusskriterien hinzugefügt. • Um den Ausschluss von Patienten mit Krankheiten oder Zuständen zu gewährleisten, die die Leistungsfähigkeit oder die Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigen könnten, wurden die Ausschlusskriterien angepasst. • Die Einschlusskriterien wurden angepasst, um Patienten einzuschließen die "ungeeignet für jegliche platinbasierte Kombinationschemotherapie sind" statt „ungeeignet für eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>platinbasierte Therapie“ um Patienten, die als Cisplatin und Carboplatin ungeeignet beurteilt wurden, angemessen zu rekrutieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit der Durchführung von Schwangerschaftstests während der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Atezolizumab oder bis mindestens 6 Monate nach der letzten Chemotherapie-Dosis wurde erhöht. <p><u>Protokollversion 3- 16. Januar 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition der wichtigsten Einschlusskriterien wurde präzisiert, um zu vermeiden, dass zu junge Patienten mit Komorbiditäten oder Kontraindikationen eingeschlossen werden. • Die Rationale für Biomarker-Bewertungen wurde präzisiert. • Der Text der Leitlinien für die Verabreichung der Vergleichschemotherapie wurde geändert, um sowohl die Verabreichung gemäß relevanter lokaler Leitlinien als auch die Verabreichung gemäß der Fachinformation (SmPC, Summary of product characteristics) einzubeziehen, da sich diese unterscheiden können und die Studie ein „Real-life setting“ abbilden wollte. • Die optionale Tumorbioptie zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression für Patienten im Atezolizumab-Arm wurde gestrichen; stattdessen wurde Serum entnommen. • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden zur besseren Orientierung nummeriert. • Einschlusskriterium 13: Die Forderung einer männlichen Empfängnisverhütung für Atezolizumab-Patienten wurde gestrichen, da die Daten zeigen, dass Atezolizumab nicht genotoxisch ist. • Ausschlusskriterium 5: Der Ausschluss von Patienten mit unkontrollierter Hyperkalzämie, einschließlich des Ausschlusses von Patienten, die Denosumab erhielten, wurde geändert, um die neueste Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu berücksichtigen. • Der Abschnitt des Studienprotokolls, in dem der Zugang zu Atezolizumab nach der Studie beschrieben wird, wurde durch einen Abschnitt ersetzt, in dem der fortgesetzte Zugang zu Atezolizumab beschrieben wird. Dies spiegelt das aktuelle globale Vorgehen von Roche wider. • Die zulässigen Therapien wurden überarbeitet und Hormontherapien mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten oder -Antagonisten bei Prostatakrebs wurde aus der Liste gestrichen, um der neuesten Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu entsprechen. • Die Liste der verbotenen Begleitmedikationen bei Behandlung mit Atezolizumab wurde um immunstimulierende und -suppressive Wirkstoffe erweitert, um der neuesten Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu entsprechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Die ersten (Screening-/Baseline-) Tumoruntersuchungen sollten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden, d. h. so zeitnah wie möglich zu Studienbeginn. • Screening/Baseline-Laboruntersuchungen mussten innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung durchgeführt werden. • Änderung der Formulierung bezüglich der EGFR/ALK-Testung: der Test war nur noch für Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC und für Patienten mit plattenepitheliale NSCLC, die Nie-Raucher waren oder eine gemischte Histologie aufwiesen, obligatorisch. • Der Test auf Gesamtkohlendioxid wurde als Alternative zur Bikarbonatprüfung hinzugefügt, um der neuesten Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu entsprechen. • Die mikroskopische Analyse wurde aus den Urinuntersuchungen entfernt, um die neueste Version des internen Protokolls für Atezolizumab zu berücksichtigen. • In Bezug auf Schilddrüsenfunktions-Tests wurde die Untersuchung des Gesamt-Trijodthyronin (T3) als Alternative zur Untersuchung des freien T3 hinzugefügt, um die neueste Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu berücksichtigen. • HIV/HepB/C-Tests: Die Anforderungen an die serologischen Tests für HIV/HepB/C wurden geändert, um der neuesten Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu entsprechen. • EBV-Probenahme: Die Anforderung einer Serumprobenentnahme für das Epstein-Barr-Virus (EBV) wurde gestrichen, um der neuesten Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu entsprechen. • Die Plasmabiomarker-Probe wurde von Woche 6 auf Woche 7 verschoben. • Die optional umfassende genomische Profilerstellung durch Foundation Medicine wurde gestrichen, da sie nicht mehr durchgeführt wurde. • Ungefärbte Objektträger mit Tumorgewebe von Patienten, bei denen das Screening fehlgeschlagen war, mussten zur Vernichtung an das Zentrallabor geschickt werden. • Häufigkeit von Elektrokardiogramm (EKG), Schilddrüsenhormon- und Gerinnungstests: Die Häufigkeit der Tests wurde an die neueste Version des internen Protokolls für Atezolizumab angepasst • Minimal- Leitlinien für die Verabreichung der Komparatoren (Monochemotherapie) als Leitfaden für die Prüfärzte wurden hinzugefügt. • Die Häufigkeit der Bewertung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (PRO) wurde so angepasst, dass die Bewertungen der PRO zusammen mit der Tumorbewertung erfolgen konnte (RECIST v1.1) • Die Visite zum Behandlungsende (EoT, End of treatment) wurde gestrichen, da diese Visite häufig versäumt wurde. Grund war, dass

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>der Prüfarzt bei der folgenden Visite (innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis) entschied, ob die Studienbehandlung fortgesetzt werden sollte oder nicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up: Die Bezeichnung der Studienphase wurde von Langzeit-Follow-up in Follow-up geändert, da dieser Begriff für diese Studie besser geeignet war. • Wichtige identifizierte Risiken mit Atezolizumab: Der Abschnitt, in dem die mit Atezolizumab verbundenen Risiken beschrieben werden, wurde aktualisiert und entspricht nun der neuesten Version der Atezolizumab-Prüfarztbroschüre (IB; Investigator's brochure). • Der Abschnitt, in dem die Nebenwirkungen der Chemotherapie beschrieben werden, wurde an die neueste Version der entsprechenden Fachinformation angepasst. • Der Abschnitt, in dem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, Adverse event of special interest) beschrieben werden, wurde aktualisiert, um die neueste Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab wiederzugeben. • Der Abschnitt, in dem ein Krankenhausaufenthalt oder ein längerer Krankenhausaufenthalt beschrieben wird, wurde aktualisiert, um die neueste Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab widerzuspiegeln. • Der Abschnitt, in dem die beschleunigte Berichterstattung beschrieben wird, wurde geändert, um alle Prüfpräparate gemäß Roche Standard operating procedure (SOP) eindeutig aufzulisten. • Der Text, der die Bestimmung des Stichprobenumfangs beschreibt, wurde geändert. • Dauer des Behandlungszyklus: Die Möglichkeit eines 4-wöchigen Behandlungszyklus wurde hinzugefügt, da dies für die Verabreichung einer Chemotherapie in Betracht gezogen werden kann. • Die Tumorbeurteilung an Tag 1 wurde aus dem Zeitplan der Studienaktivitäten gestrichen, da die Beurteilung an diesem Tag nicht wiederholt wird. • Die Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1 wurde in den Zeitplan der Studienaktivitäten aufgenommen, da sie irrtümlich gefehlt hatte. • Die Häufigkeit der Gerinnungstests wurde geändert, um der neuesten Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu entsprechen. • Die Anforderungen an die Follow-up-Berichterstattung wurden geändert, um unerwünschte Ereignisse (UE) und nachfolgende Krebstherapien einzubeziehen und somit die neueste Version der internen Protokollvorlage für Atezolizumab zu berücksichtigen. <p><u>Protokollversion 4 - 14. Januar 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Einschlusskriterium, das die Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder die Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden vorschreibt, wurde aktualisiert und um die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Information ergänzt, dass Frauen im selben Zeitraum auch auf Eizellspenden verzichten müssen, da die Genotoxizität der in der Studie eingesetzten Chemotherapie-Komparatoren bekannt war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um einer Anforderung der Gesundheitsbehörde nachzukommen, wurden eine aktualisierte Zusammenfassung der identifizierten Risiken im Zusammenhang mit Atezolizumab aus der Prüfarztbroschüre sowie ein neuer Anhang hinzugefügt. • Der Abschnitt „Weitergabe von Daten und Schutz von Geschäftsgeheimnissen, einschließlich zusätzlicher Informationen über die Vertraulichkeit von Studiendaten“ wurde aktualisiert, um den Anforderungen der Allgemeinen Datenschutzverordnung Rechnung zu tragen. <p><u>Protokollversion 5 - 19. Dezember 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund neuer Daten aus anderen Studien mit Atezolizumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des NSCLC (IMpower110) sowie aus weiteren Studien in ähnlichen Populationen mit Anti-PD-1-Behandlung (PEPS2, CHECKMATE-817) deuteten darauf hin, dass eine frühe Analyse einen Vorteil für das Gesamtüberleben nachweisen konnte; daher wurde eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit mit ausreichender Power für den primären Endpunkt (OS) hinzugefügt. Die statistischen Angaben wurden entsprechend aktualisiert, so dass die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie zwölf Monate früher als geplant zur Verfügung gestellt werden konnten. • OS und das PFS beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit PD-L1-Expression, bestimmt durch den SP263-IHC-Assay, wurden als sekundäre Analyse hinzugefügt. Sowohl der SP142- als auch der SP263-Assay haben einen prädiktiven Wert für den PD-L1-Status und helfen daher, potenzielle Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die von einer PD-L1-Behandlung stärker profitieren. • Die Anforderung an Frauen, keine Eizellen zu spenden, wurde gestrichen, da das Studienmedikament nicht genotoxisch ist. • Traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die bisher im Studienprotokoll verboten waren, konnten nun nach Ermessen des Prüfarztes verwendet werden, es sei denn, sie wurden zur Anti-Krebstherapie eingesetzt oder wiesen bekannte Wechselwirkungen mit der Studienmedikation auf. Damit sollte dem weit verbreiteten Einsatz traditioneller pflanzlicher Arzneimittel in Asien zu Zwecken jenseits der Krebstherapie Rechnung getragen werden. • Klarstellung bezüglich des Zeitplans für die Vernichtung biologischer Proben. • Klarstellung, dass nach dem Widerruf der Einverständniserklärung im Research Biosample Repository (RBR) die verbleibenden RBR-Proben entweder vernichtet wurden oder nicht mehr mit dem Patienten in Verbindung gebracht werden konnten. • Die Anweisungen zum Ausscheiden von Patienten aus dem RBR nach Schließung eines Studienzentrums wurden dahingehend geändert, dass der Prüfarzt den Sponsor über das Ausscheiden des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Patienten per E-Mail unter Angabe der Studiennummer und der Patientennummer informieren musste.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um einer Forderung der französischen Nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten (ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) nachzukommen, wurde die Beschreibung der systemischen Immunaktivierung durch die Beschreibungen „hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)“ und „Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)“ ersetzt, und die „Leitlinien zur Behandlung der systemischen Immunaktivierung“ wurden durch die „Leitlinien zur Behandlung der „hämophagozytischen Lymphohistiozytose und des Makrophagenaktivierungssyndroms“ ersetzt. Darüber hinaus wurde die systemische Immunaktivierung (SIA) aus der Liste der AESI gestrichen. • Zur Angleichung an die Atezolizumab-IB (Version 15) wurde "immunbedingt" in "immunvermittelt" geändert • Die Liste der Risiken von Atezolizumab wurde um Myositis ergänzt, um die Übereinstimmung mit der Liste der identifizierten Risiken in der Atezolizumab-IB (Version 15) zu gewährleisten • In die Handhabungsrichtlinien für den Umgang mit Patienten, bei denen Atezolizumab-assoziierte Nebenwirkungen auftreten, wurde Myositis aufgenommen. • Angleichung an die zuletzt veröffentlichte Fachinformation von Gemcitabin • Das AESI „Hypophysitis“ wurde in Abschnitt 5.2.3 hinzugefügt, da es versehentlich fehlte. • Besondere Situationen wie z.B. Überdosierungen, Medikationsfehler und Medikamentenmissbrauch bzw. Medikamentenfehlgebrauch mussten nicht innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. • Überarbeitung einer Formulierung, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass in einigen Studienzentren möglicherweise kein Follow-up von Partnerschwangerschaften erlaubt war. • Textliche Änderung zur Unterscheidung zwischen spontanen und therapeutischen/elektiven Schwangerschaftsabbrüchen zur Klarstellung, wie diese gemeldet werden sollten. Die Formulierung wurde aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass therapeutische oder elektive Schwangerschaftsabbrüche nicht als UE galten, außer die Abbrüche wurden aufgrund einer zugrundeliegenden maternalen oder embryofetalen Toxizität durchgeführt. In solchen Fällen sollte die zugrunde liegende Toxizität als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gemeldet werden. Weiterhin wurde klargestellt, dass alle Schwangerschaftsabbrüche mit dem Formular zum Berichten von Schwangerschaften im Rahmen klinischer Studien gemeldet werden mussten. • Abschnitt 7.6 wurde geändert, um eine Übereinstimmung mit der aktuellen Datenaufbewahrungspolitik von Roche zu erreichen und um strengere lokale Anforderungen zu erfüllen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 8.1 wurde um die Formulierung erweitert, dass die Studie die geltenden lokalen, regionalen und nationalen Gesetze erfüllt. • Abschnitt 9.5 wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Veröffentlichung von Daten nicht allein auf zwei Register für klinische Studien beschränkt war. • Auf Wunsch der französischen ANSM wurden die Handhabungsrichtlinien für das Management von Nebenwirkungen von Atezolizumab überarbeitet, um Laboranomalien (z. B. natriuretisches Peptid vom B-Typ) und Anomalien in der kardialen Bildgebung als Anzeichen oder Symptome für eine Myokarditis aufzunehmen. <p><u>Protokollversion 6 - 03. Februar 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Abschnitt 1.6 wurden zugelassenen Anwendungsgebiete für Atezolizumab hinzugefügt. • Textabschnitte, die den aktuellen Kenntnisstand und die Risiken einer COVID-19-Infektion während einer Behandlung mit einer Immuntherapie gegen PD-L1 beschrieben, wurden im Abschnitt zur Nutzen-Risiko-Bewertung sowie in weiteren relevanten Abschnitten des Studienprotokolls hervorgehoben. • Abschnitt 4.3.4 wurde durch eine Formulierung ergänzt, die die Studienzentren dazu verpflichtete, zu bestätigen, dass während des Transports des Prüfpräparats angemessene Temperaturbedingungen eingehalten wurden. Außerdem wurde ergänzt, dass die Studienzentren dafür verantwortlich waren, Aufzeichnungen über den Verbleib des Prüfpräparats während der Studie zu führen. • Immunsuppressive Arzneimittel wurden aus dem Abschnitt "Verbotene Therapien" gestrichen und in den Abschnitt "mit Vorsicht anzuwendende Therapien" aufgenommen, um den Text an die Atezolizumab-Behandlungsrichtlinien in Anhang 13 anzugleichen, die den Einsatz von Immunsuppressiva zur Behandlung von kortikosteroidrefraktären immunvermittelten UE erlauben. • „Schwere Hautreaktionen“ wurde in die Liste der identifizierten Risiken für Atezolizumab aufgenommen. • Klarstellung, dass HLH und MAS als potenzielle Risiken für Atezolizumab gelten. • Die Liste der identifizierten Risiken für Vinorelbin wurde aufgrund von Überarbeitungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angepasst. • Auf Anforderung der französischen ANSM wurden HLH und MAS anstelle des systemischen Entzündungssyndroms in die Liste der Atezolizumab-assoziierten AESI aufgenommen. • Die grippeähnliche Erkrankung wurde aus der Liste der sofort zu meldenden AESI gestrichen, da genügend Informationen zu solchen Ereignissen gesammelt wurden, das Ereignis im Allgemeinen nur gelegentlich gemeldet wurde und es sich um eine bekannte unerwünschte Wirkung von Atezolizumab handelte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass UE im Zusammenhang mit besonderen Situationen, die gleichzeitig als AESI eingestuft wurden, innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden mussten. • Aufnahme einer Formulierung in Abschnitt 5.4.3.1, die aufzeigte, dass die Patientinnen in der Einwilligungserklärung angewiesen wurden, den Prüfarzt zu informieren, sobald sie schwanger waren. • Abschnitt 5.4.3.2 zur Meldung von Schwangerschaften durch den Prüfarzt wurde präzisiert. • In Abschnitt 9.5 wurde die Bezeichnung einer Roche-Richtlinie zur gemeinsamen Nutzung von Daten korrigiert. • Hinweis in Anhang 11, dass bei Patienten, bei denen zuvor eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion während der Behandlung mit einer anderen immunstimulierenden Anti-Krebstherapie aufgetreten war, bei einer Behandlung mit Atezolizumab Vorsicht geboten ist. • Auf Anforderung der französischen ANSM wurden die Richtlinien zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen im Zusammenhang mit Atezolizumab aktualisiert und um Richtlinien für das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS, Cytokine-release syndrome) ergänzt, um sie an die Definition, Einstufung und Behandlung des CRS in einer aktuellen Publikation (Lee et al. 2019) anzupassen. • Die Richtlinien zur Handhabung von dermatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Atezolizumab wurden überarbeitet, um Handlungsempfehlungen für schwere kutane UE wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse zu geben. • Die Richtlinien zum Umgang mit Myositis Grad 4 wurden entfernt, da die Version 4.0 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) keine Kategorie Grad 4 für Myositis enthält. • Die Behandlungsrichtlinien für HLH und MAS wurden auf Anforderung der französischen ANSM dahingehend geändert, dass eine HLH in Betracht gezogen werden sollte, wenn sich ein CRS atypisch oder langanhaltend zeigte, und eine Anti-Zytokin-Therapie als Option für die Behandlung von HLH oder MAS wurde hinzugefügt. Bei HLH- oder MAS-Ereignissen, die nicht innerhalb von 24 Stunden auf eine Behandlung ansprechen, sollte den veröffentlichten Richtlinien gefolgt werden. <p><u>Protokollversion 7- 22. Dezember 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die finale Analyse wurde ein Zeitlimit als Alternative zu den angestrebten 380 OS-Ereignissen eingeführt, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintreten sollte. Grund dafür war ein deutlicher Rückgang der Ereignisrate seit der Interimsanalyse, der wahrscheinlich auf die geringe Zahl der in der Studie verbleibenden Patienten, das hohe Verhältnis von Ereignissen zu Patienten im statistischen Design (84 %) und das Risiko zurückzuführen war, dass die Studie 380 OS-Ereignisse nicht innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens erreichen könnte. Mit 380 OS-Ereignissen wies die Studie eine Power von 90 % auf, um eine signifikante Verbesserung des OS durch Atezolizumab im Vergleich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>zu Chemotherapie nachzuweisen. Ein Cut-off von mindestens 54 Monaten nach Aufnahme des ersten Patienten (12 Monate nach der erwarteten Dauer) wurde alternativ zu 380 OS-Ereignissen als angemessene Option und ausreichend belastbar erachtet, um eine signifikante Verbesserung des OS auf der Grundlage der aktuellen Anzahl beobachteter Ereignisse nachzuweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Richtlinien zum Umgang mit UE wurden aktualisiert und an die Atezolizumab-IB, Version 18, angepasst. • Die Verantwortlichkeiten des Principal Investigators und die Rolle des medizinischen Monitors bei der Prüfung der Eignung der Patienten zur Studienteilnahme und während der Studiendurchführung wurden präzisiert. <p><u>Protokollversion 8- 09. Mai 2023</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Anpassung an den aktuellen Preferred Term nach MedDRA wurde der medizinische Begriff "Wegener-Granulomatose" durch den Begriff "Granulomatose mit Polyangiitis" ersetzt. Zusätzlich wurde dieser Begriff auch in Anhang 11 des Studienprotokolls aufgenommen. • Ergänzung einer Beschreibung der technischen und organisatorischen Sicherheitsmaßnahmen zum Schutz personenbezogener Daten, zur Anpassung an den Roche-Standard. • Eine Nutzen-Risiko-Bewertung und Hinweise zur gleichzeitigen Verabreichung von Impfstoffen gegen das Schwere Akute Respiratorische Syndrom (Coronavirus 2) in Kombination mit Atezolizumab wurden hinzugefügt. • Korrektur der E-Mail-Adresse zur Abmeldung aus dem Research Biosample Repository nach Schließung eines Studienzentrums. • Persönliche Informationen (d. h. Name und Telefonnummer) des medizinischen Monitors wurden aus dem Protokoll entfernt. Die Kontaktinformationen des medizinischen Monitors wurden durch einen Satz ersetzt, der darauf hinweist, dass diese Informationen separat an die Standorte weitergegeben werden. • Klarstellung, dass aufgrund bestimmter lokaler Anforderungen und einer Anpassung der Prozesse des Sponsors Zusammenfassungen klinischer Studienergebnisse zusätzlich zu den geschwärzten klinischen Studienberichten in den Datenbanken von Gesundheitsbehörden öffentlich verfügbar sein können. • Die Liste der identifizierten Risiken für Atezolizumab wurde überarbeitet und beinhaltet jetzt auch Myelitis und Fazialisparese. • Die HLH wurde von einem potenziellen Risiko in ein identifiziertes Risiko im Zusammenhang mit Atezolizumab umgewandelt. • Die Liste der AESI wurde überarbeitet und beinhaltet nun auch Myelitis und Fazialisparese. • Hinweis in Anhang 11, dass bei der Behandlung von Patienten mit Atezolizumab Vorsicht geboten ist, wenn diese zuvor unter einer immunstimulierenden Anti-Krebsbehandlung eine perikardiale Störung erlitten hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunmyelitis wurde in Anhang 11 aufgenommen. • Die Richtlinien zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen wurden an die Atezolizumab-IB Version 19 und Addendum 1 und 2 der IB angepasst. <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p><u>SAP Version 1 - 11. Juni 2018:</u></p> <p>Originalversion</p> <p><u>SAP Version 2 - 27. November 2019:</u></p> <p>Der SAP für die Studie MO29872 (IPSOS) wurde angepasst, um die folgenden Änderungen zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuere Daten aus anderen Studien mit Atezolizumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des NSCLC (IMpower110) sowie aus weiteren Studien in ähnlichen Populationen mit Anti-PD-1-Behandlung (PEPS2, CHECKMATE-817) deuteten darauf hin, dass eine frühe Analyse einen Vorteil für das Gesamtüberleben nachweisen konnte; daher wurde eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit mit ausreichender Power für den primären Endpunkt (OS) hinzugefügt. Die statistischen Angaben wurden entsprechend aktualisiert, so dass die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie zwölf Monate früher als geplant zur Verfügung gestellt werden konnten. • OS und das PFS beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit PD-L1-Expression, bestimmt durch den SP263-IHC-Assay, wurden als sekundäre Analyse hinzugefügt. Sowohl der SP142- als auch der SP263-Assay haben einen prädiktiven Wert für den PD-L1-Status und helfen daher, potenzielle Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die von einer PD-L1-Behandlung stärker profitieren. • Mit der Protokolländerung Version 3 wurde eine Änderung bei den PRO-Visiten eingeführt. Da einige Patienten bereits in Woche 3 eine PRO-Visite absolviert hatten, wurde im SAP festgelegt, dass die PRO-Visite bei diesen Patienten innerhalb eines Zeitfensters von 30 Tagen vor der Tumorbeurteilung erfolgen sollte, um das Problem ungleicher Zeitpunkte bei der Längsschnittanalyse der PRO-Daten zu lösen. Der Zeitplan für die Bewertungen wurde entsprechend aktualisiert. • Aktualisierung der Protokollsynopse zur Angleichung an SAP Version 2.0 • Strukturelle Aktualisierungen im gesamten Dokument, um die neueste SAP-Vorlage des Sponsors zu berücksichtigen. <p><u>SAP Version 3 - 21. August 2020</u></p> <p>Der SAP für die Studie MO29872 (IPSOS) wurde angepasst, um die folgenden Änderungen zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse, die die potenzielle Überstratifizierung behandelt, wurde als Sensitivitätsanalyse berichtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Die “Safety Population” wurde umbenannt in “Safety-Evaluable Population”. • OS und PFS, beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit PD-L1-Expression, bestimmt mittels SP142-IHC-Assay, wurden als sekundäre Endpunkte hinzugefügt. • Die unbestätigte ORR wurde als Sensitivitätsanalyse hinzugefügt. • Klarstellung zur Analyse der DOR. • Klarstellung zur Zusammenfassung von Abweichungen im EKG. • Klarstellung zur Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts im Falle einer Fehlstratifizierung <p>Hinweis: Die SAP-Version 3 enthält die sekundären Endpunkte OS und PFS beurteilt durch den Prüfarzt anhand der PD-L1-Expression, die durch den SP263-Assay und zusätzlich durch den SP142-Assay bestimmt wurde. Dies stimmt jedoch nicht mit dem neuesten Protokoll überein. Protokoll Version 8 gibt an, dass die Analyse nur anhand der PD-L1-Expression, bestimmt durch den SP263-Assay, durchgeführt würde. Daher wurde eine Note to file mit dem Stand vom 24. Juni 2022 erstellt, um klarzustellen, dass nur der SP263-Assay zur Bestimmung der PD-L1-Expression für die Analyse dieses sekundären Endpunkts verwendet werden würde.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung 2. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 18 Jahre 3. Der Patient war nach Einschätzung durch den Prüfarzt in der Lage, das Studienprotokoll einzuhalten. 4. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines fortgeschrittenen oder rezidierten (Stadium IIIB, das nicht multimodal behandelt werden konnte) oder metastasierten (Stadium IV) NSCLC gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation, 7. Ausgabe. 5. Keine sensibilisierende Mutation im EGFR-Gen (<i>L858R</i> oder <i>Exon 19-Deletionen</i>) oder ein ALK-Fusionsonkogen nachgewiesen 6. Keine vorherige systemische Behandlung des fortgeschrittenem oder rezidierten (Stadium IIIB, das nicht multimodal behandelt werden konnte) oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC gemäß AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe 7. Lebenserwartung ≥ 8 Wochen 8. Vom Prüfarzt aufgrund eines schlechten ECOG PS von 2-3 als ungeeignet für eine platinbasierte Chemotherapie-Doublette eingestuft.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Patienten ≥ 70 Jahre mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 konnten eingeschlossen werden, wenn sie durch den Prüfarzt aus folgenden Gründen als Platin-ungeeignet eingestuft wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. erhebliche Komorbiditäten b. Kontraindikation(en) für eine platinbasierte Chemotherapie-Doublette. <p>9. Vorliegen einer repräsentativen Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE, formalin-fixed, paraffin-embedded) Tumorprobe, die während des Krankheitsverlaufs (Archivgewebe) oder beim Screening gewonnen wurde (Paraffin-Tumorblöcke wurden für die zentrale Analyse der PD-L1-Expression und explorativer Biomarker bevorzugt).</p> <p>10. Patienten mit behandelten, asymptomatischen ZNS-Metastasen waren teilnahmeberechtigt, sofern sie alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Messbare Erkrankung außerhalb des ZNS b. Nur supratentorielle und zerebelläre Metastasen waren zulässig (d. h. keine Metastasen in Mittelhirn, Pons, Medulla oder Rückenmark) c. Kein kontinuierlicher Bedarf an Kortikosteroiden zur Therapie der ZNS-Erkrankung; Antikonvulsiva in stabiler Dosis waren erlaubt d. Keine stereotaktische Bestrahlung innerhalb von 7 Tagen oder Bestrahlung des Ganzhirns innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung e. Keine Anzeichen für ein zwischenzeitliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen dem Abschluss der ZNS-gerichteten Therapie und des radiologischen Screenings für die Studie <p>Patienten mit neuen asymptomatischen ZNS-Metastasen, die beim Screening-Scan nachgewiesen wurden, mussten eine radiologische und/oder chirurgische Therapie zur Behandlung der ZNS-Metastasen erhalten. Nach der Behandlung konnten diese Patienten ohne Durchführung eines weiteren Gehirn-Scans vor der Randomisierung als teilnahmeberechtigt erachtet werden, sofern alle weiteren Kriterien erfüllt waren (einschließlich der klinischen Bestätigung, dass keine Anzeichen für ein zwischenzeitliches Fortschreiten der Erkrankung vorlagen).</p> <p>11. Messbare Erkrankung (gemäß RECIST v1.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuvor bestrahlte Läsionen konnten nur dann als messbare Erkrankung eingestuft werden, wenn die Krankheitsprogression seit der Bestrahlung an dieser Stelle eindeutig dokumentiert worden war und die zuvor bestrahlte Läsion nicht den einzigen messbaren Krankheitsherd darstellte. <p>12. Adäquate hämatologische und Endorganfunktion, definiert durch folgende, innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erzielte Laborergebnisse:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>a. Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten (ANC, absolute neutrophil count) ≥ 1.500 Zellen/μl ohne Unterstützung durch Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (GSF, granulocyte-colony stimulating factor).</p> <p>b. Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC, White blood cells) $> 2.500/\mu\text{l}$</p> <p>c. Lymphozytenzahl $\geq 500/\mu\text{L}$</p> <p>d. Serumalbumin $\geq 2,5$ g/dL</p> <p>e. Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ohne Transfusion (ohne Transfusion innerhalb von 2 Wochen nach dem Labortest, der zur Bestimmung der Eignung des Patienten herangezogen wurde)</p> <p>f. Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL, Patienten konnten transfundiert werden oder eine Behandlung mit Erythropoetin erhalten, um dieses Kriterium zu erfüllen</p> <p>g. International normalized ratio (INR) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1,5$ fach so hoch wie die Obergrenze des Normbereichs (ULN, upper limit of normal). Dies galt nur für nicht mit Antikoagulantien behandelte Patienten, Patienten unter Antikoagulantien mussten mindestens eine Woche vor der Randomisierung eine INR oder aPTT innerhalb der therapeutischen Grenzen aufweisen.</p> <p>h. Aspartataminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ mit den folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen: AST und/oder ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ • Patienten mit dokumentierten Leber- oder Knochenmetastasen: alkalische Phosphatase $\leq 5 \times \text{ULN}$ <p>i. Bilirubinspiegel im Serum $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom, deren Serumbilirubinspiegel $\leq 3 \times \text{ULN}$ betrug, konnten eingeschlossen werden</p> <p>j. Serumkreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.</p> <p>13. Für Patientinnen im gebärfähigen Alter, die in den Atezolizumab-Arm randomisiert wurden: Einverständnis (der Patientin und/oder des Partners), abstinent zu bleiben (d. h. auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten) oder hocheffektive Methoden zur Kontrazeption mit einer Fehlerquote von $< 1\%$ pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung während des Behandlungszeitraums und für mindestens 5 Monate nach der letzten Atezolizumab-Dosis anzuwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Frau galt als Frau im gebärfähigen Alter, wenn sie postmenarchisch war, noch nicht das postmenopausale Stadium erreicht hatte (≥ 12 zusammenhängende Monate Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hatte (Entfernung der Eierstöcke und/oder des Uterus).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Beispiele für kontrazeptive Methoden mit einer Fehlerrate von < 1 % pro Jahr schließen bilaterale Tubenligatur, Sterilisation des Mannes, routinierten, bestimmungsgemäßen Gebrauch hormoneller, ovulationshemmender Kontrazeptiva, hormonfreisetzende Intrauterinpressare und Intrauterinpressare aus Kupfer ein. • Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz sollte in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie sowie den bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Zurückziehen (Coitus interruptus) sind keine akzeptablen Methoden der Kontrazeption. <p>14. Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, die im Kontrollarm mit einer Monochemotherapie behandelt wurden, sollten mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung weiter verhüten. Zu den Kontrazeptionsmethoden gehören: kombinierte (Östrogen- und Progesteron-haltige) hormonelle Kontrazeption, hormonelle Kontrazeption mit ovulationshemmendem Progesteron zusammen mit anderen Spermizid-haltigen Barrieremethoden, Intrauterinpressar (IUP): hormonfreisetzende intrauterine Systeme (IUS), bilateraler Tubenligatur, vasktomierter Partner (unter der Voraussetzung eines einzigen Partners während der gesamten Studiendauer) und sexuelle Abstinenz. Männer sollten während der Studienteilnahme und mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Monochemotherapie keine Spermien spenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die orale Empfängnisverhütung sollte wegen einer potentiellen Wechselwirkung mit der Studienmedikation immer mit einer zusätzlichen kontrazeptiven Methode kombiniert werden. Gleiches gilt für an der Studie teilnehmende Männer mit gebärfähigen Partnerinnen. Männliche Patienten haben immer ein Kondom zu benutzen. <p>15. Frauen, die nicht postmenopausal sind (≥ 12 Monate nicht therapieinduzierte Amenorrhoe) oder chirurgisch steril sind, müssen innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn einen negativen Serumschwangerschaftstest nachweisen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Krebs-spezifische Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die jünger als 70 Jahre waren und einen ECOG-PS von 0 oder I aufwiesen. 2. Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen, die durch eine Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung des Gehirns während des Screenings und in vorherigen radiologischen Untersuchungen festgestellt wurden. <ol style="list-style-type: none"> a. Kompressionen des Rückenmarks, die durch chirurgische Eingriffe und/oder Bestrahlung nicht endgültig behandelt worden sind, oder zuvor diagnostizierte und behandelte Kompressionen des Rückenmarks ohne Belege dafür, dass die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Erkrankung über einen Zeitraum von ≥ 2 Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil war.</p> <ul style="list-style-type: none"> b. Leptomeningeale Erkrankung. c. Vorgeschichte von ZNS-Metastasen mit intrakraniellen Blutungen. <p>3. Unkontrollierte tumorbedingte Schmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Patienten, die Schmerzmittel benötigen, mussten bei Studienbeginn auf ein stabiles Medikamentenregime eingestellt sein. b. Symptomatische Läsionen, die einer palliativen Radiotherapie zugänglich sind (z. B. Knochenmetastasen oder nervenschädigende Metastasen), mussten vor der Randomisierung behandelt werden. Patienten sollten sich von den Folgen der Bestrahlung erholt haben. Es gab keinen erforderlichen Mindestzeitraum für die Erholungsphase. c. 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 für eine lokoregionale Therapie im Vorfeld der Randomisierung in Betracht gezogen werden. <p>4. Unkontrollierter Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites, die wiederkehrende Drainagevorgänge erforderten (einmal monatlich oder häufiger). Patienten mit Dauerkathetern (z. B. PleurX[®]) waren zugelassen.</p> <p>5. Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie (ionisiertes Kalzium $> 1,5$ mmol/L oder Kalzium > 12 mg/dL oder korrigiertes Serumkalzium $> ULN$)</p> <p>6. Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko bezüglich Metastasen oder Tod (z. B. erwartetes OS nach 5 Jahren von > 90 %), deren Behandlung mit kurativer Intention erfolgte (wie hinreichend behandeltes In-situ Karzinom des Zervix oder Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs, lokalisiertes und mit kurativer Intention chirurgisch behandeltes Prostatakarzinom, mit kurativer Intention chirurgisch behandeltes duktales In-situ-Karzinom).</p> <p>7. Toxizitäten mit NCI CTCAE (v4.0) \geq Grad 3 aufgrund einer vorherigen Therapie (z. B. Radiotherapie) (ausgenommen Alopezie), die keine Besserung gezeigt haben und die aktuelle Studienmedikation beeinträchtigen könnten.</p> <p>8. Patienten, die zuvor eine neoadjuvante, adjuvante Chemo-, Radio- oder Chemoradiotherapie mit kurativer Absicht für eine nicht-metastasierte Erkrankung erhalten hatten, mussten seit der letzten Chemo-, Radio- oder Chemoradiotherapie ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten ab Randomisierung aufweisen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Allgemeine medizinische Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frauen, die schwanger waren, stillen, oder die beabsichtigten, während der Studie schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich Frauen, die sich einer Tubenligatur unterzogen hatten, mussten innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn einen negativen Serumschwangerschaftstest nachweisen. 2. Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, vaskuläre Thrombose in Verbindung mit dem Antiphospholipid-Syndrom, Wegener-Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer autoimmunvermittelten Hypothyreose in der Vorgeschichte konnten unter laufender Schilddrüsenhormonersatztherapie in die Studie eingeschlossen werden. • Patienten mit kontrolliertem Typ-I-Diabetes mellitus, die eine stabile Insulindosis erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. 3. Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. keine Patienten mit Psoriasis-Arthritis) waren zugelassen, sofern sie die folgenden Bedingungen erfüllten: <ol style="list-style-type: none"> a. Der Ausschlag muss weniger als 10 % der Körperoberfläche (BSA, Body surface area) bedecken. b. Die Krankheit war von Behandlungsbeginn an gut kontrollierbar und erfordert nur topische Steroide von geringer Wirkstärke. c. Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung innerhalb der letzten zwölf Monate, die eine Behandlung mit Psoralen plus ultravioletter Strahlung (PUVA), Methotrexat, Retinoiden, biologischen Wirkstoffen, oralen Calcineurin-Inhibitoren oder hochwirksamen oder oralen Steroiden erfordern. 4. Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF), einer organisierenden Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), einer arzneimittelinduzierten Pneumonitis, einer idiopathischen Pneumonitis oder Anzeichen einer aktiven Pneumonitis im Thorax-CT während des Screenings. Eine Strahlenpneumonitis im Strahlungsfeld (Fibrose) in der Vorgeschichte war zulässig. 5. Bekannte Positivität für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) <ul style="list-style-type: none"> • Bei Fehlen klinischer Symptome oder Anzeichen, die auf eine HIV-Infektion hindeuten, war ein Test nicht erforderlich. • Patienten, bei denen in der Vergangenheit HIV-Symptome aufgetreten waren, wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn ein negatives serologisches Testergebnis vorlag. 6. Bekannte aktive Hepatitis B (chronisch oder akut; definiert als positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg, Hepatitis B

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>surface antigen]-Test während des Screenings) oder bekannte aktive Hepatitis C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit früherer Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) oder bewältigter HBV-Infektion (definiert als Vorhandensein von Hepatitis-B-Kernantikörpern [HBcAb. Hepatitis b core antibody] und Abwesenheit von HBsAg) waren teilnahmeberechtigt. Diese Patienten mussten vor der Randomisierung einen HBV-DNA-Test durchgeführt haben. Patienten, die positiv auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper reagierten, waren nur dann teilnahmeberechtigt, wenn die PCR-Untersuchung für HCV-RNA negativ ausfiel. <p>7. Aktive Tuberkulose</p> <p>8. Schwere Infektionen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen im Zuge der Infektion, Bakteriämie oder schwerer Pneumonie</p> <p>9. Relevante kardiovaskuläre Erkrankungen, New York Heart Association (NYHA) Stadium II oder höher, Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit, kongestiver Herzinsuffizienz, die nicht den oben genannten Kriterien entspricht, oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 % mussten eine stabile medizinische Behandlung erhalten, die nach dem Ermessen des behandelnden Arztes und gegebenenfalls in Absprache mit einem Kardiologen, optimiert wurde. <p>10. Größere chirurgische Eingriffe, außer zur Diagnose, innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder die voraussichtliche Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs während der Studienteilnahme</p> <p>11. Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation oder Transplantation eines soliden Organs</p> <p>12. Jeder schwerwiegende medizinische Zustand (einschließlich Stoffwechselstörungen und körperliche Untersuchungsbefunde) oder jede Anomalie bei klinischen Laboruntersuchungen, die nach dem Urteil des Prüfarztes die sichere Teilnahme des Patienten an der Studie und deren Durchführung ausschließt, Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse haben könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Komplikationen während der Behandlung aussetzen könnte</p> <p>13. Krankheit oder Zustand des Patienten, die/der nach dem Urteil des Prüfarztes die Befähigung des Patienten zur Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigen könnte</p> <p>14. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit therapeutischer Intention innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Ausschlusskriterien in Bezug auf Atezolizumab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere allergische, anaphylaktische oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen in der Vorgeschichte 2. Bekannte Überempfindlichkeit gegen biopharmazeutische Produkte, die aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen werden, oder gegen andere Komponenten der Atezolizumab-Formulierung. 3. Orale oder intravenöse Antibiotika-Behandlung. Die Patienten mussten sich von einer Infektion, die die Behandlung mit Antibiotika erforderte, erholt haben. Patienten, die prophylaktische Antibiotika erhielten (z. B. zur Prophylaxe einer Harnwegsinfektion oder zur Verhinderung der Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung), konnten eingeschlossen werden. 4. Erhalt eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder die Erwartung, dass ein solcher abgeschwächter Lebendimpfstoff während der Studie erforderlich werden würde. <ul style="list-style-type: none"> • Eine Gripeschutzimpfung war zulässig, sollte aber innerhalb der Grippezeit verabreicht werden. Die Patienten durften jedoch innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung, zu jedem beliebigen Zeitpunkt während der Studie oder innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Atezolizumab-Dosis keinen abgeschwächten Influenza-Lebendimpfstoff (z. B. FluMist[®]) erhalten. 5. Vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien, therapeutischen Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Antikörpern. Patienten, die zuvor eine anti-CTLA-4-Behandlung erhalten haben, konnten eingeschlossen werden, sofern die folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung der letzten Dosis der anti-CTLA-4-Behandlung mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung • Keine Vorgeschichte schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen von anti-CTLA-4 (CTCAE Grad 3 oder 4) 6. Behandlung mit systemischen Immunstimulantien (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Interferone, Interleukin-2 [IL-2]) innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs, je nachdem, was kürzer war, vor der Randomisierung 7. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-Tumor-Nekrose-Faktor [Anti-TNF]-Therapien) <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die akute, niedrig dosierte systemische Immunsuppressiva erhalten hatten (z. B. eine einmalige Dosis Dexamethason gegen Übelkeit), konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor und dessen Genehmigung in die Studie aufgenommen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Mineralokortikoiden (z. B. Fludrocortison) bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie und niedrig dosierten zusätzlichen Kortikosteroiden bei Nebennierenrindeninsuffizienz war zulässig. • Bei Patienten mit einer allergischen Reaktion auf intravenöses Kontrastmittel, die eine Vorbehandlung mit Steroiden erforderte, sollten die Beurteilung zu Studienbeginn und die nachfolgenden Tumoruntersuchungen mittels MRT durchgeführt werden. <p>8. Patienten, die nicht bereit waren, die Behandlung mit traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln abubrechen.</p> <p>Ausschlusskriterien in Bezug auf die Chemotherapie</p> <p>1. Bekannte Überempfindlichkeit und Kontraindikationen gegenüber den beiden Chemotherapeutika des Kontrollarms (d. h. Vinorelbin, oral oder intravenös, und Gemcitabin, intravenös)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war F. Hoffmann-La Roche Ltd. Der Sponsor war für die Administration und Durchführung der Bereitstellung der Studienmedikation, das Datenmanagement, die Datenanalyse und für das Medical Writing des klinischen Studienberichts (CSR, Clinical study report) verantwortlich. Darüber hinaus wurden einer Reihe von externen Organisationen Aufgaben und Verantwortlichkeiten für die Administration oder Durchführung der Studie übertragen.</p> <p>Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (iDMC, independent Data Monitoring Committee) zur regelmäßigen Überwachung der Sicherheit während des Studienverlaufs wurde eingerichtet. Das iDMC überprüfte auch die Wirksamkeitsdaten der präspezifizierten OS-Interimsanalyse. Das iDMC arbeitete nach den Regeln der iDMC-Charta. Das iDMC überprüfte unverblindete Sicherheitsauswertungen sowie Zusammenfassungen der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte, die von einem unabhängigen Datenkoordinierungszentrum (iDCC, independent Data Coordinating Center) erstellt wurden. Die Mitglieder des iDMC waren vom Sponsor unabhängig.</p> <p>Die Patienten der Studie IPSOS wurden an 85 Zentren in 23 Ländern rekrutiert. Die Mehrheit der Zentren rekrutierten jeweils 1-10 Patienten; die 5 Zentren mit den meisten Patienten rekrutierten jeweils 15-25 Patienten. Die Anzahl an randomisierten Patienten nach Region und Land, gefolgt von der Anzahl der Zentren (in Klammern), ist nachfolgend in absteigender Reihenfolge aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa und Mittlerer Osten: Spanien 48 Patienten (9 Zentren), Großbritannien 47 (7), Deutschland 42 (8), Polen 40 (2), Italien 30 (3), Schweiz 11 (3), Belgien 9 (4), Kasachstan 8 (2), Rumänien 6 (3), Bulgarien 6 (2), Tschechische Republik 4 (1), Irland 4 (2), Portugal 4 (2), Dänemark 3 (1), Slowakei 3 (2). • Asiatisch-pazifischer Raum: China 55 Patienten (7 Zentren), Indien 38 (7), Vietnam 15 (2).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Zentral- und Südamerika: Brasilien 20 Patienten (3 Zentren), Kolumbien 18 (4), Mexiko 16 (3), Argentinien 7 (3). • Nord-Amerika: Kanada 19 Patienten (5 Zentren)
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung etc.</p>	<p>Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Atezolizumab wurde in einer fixen Dosis von 1.200 mg i.v. an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht.</p> <p>Patienten im Atezolizumab-Arm mit nachgewiesenem klinischem Nutzen konnten die Behandlung mit Atezolizumab jederzeit nach Eintreten einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1-Kriterien fortsetzen. Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, der Entscheidung des Patienten oder des Arztes, die Behandlung abzubrechen, oder dem Tod.</p> <p>Die Patienten mussten im Falle einer Fortsetzung der Behandlung alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines klinischen Nutzens (d. h. keine symptomatische Verschlechterung, die nach Beurteilung durch den Prüfarzt anhand einer Gesamtbewertung radiologischer Daten, Biopsieergebnissen (wenn verfügbar), dem klinischen Status und Laborwerten auf einer Krankheitsprogression beruht). • Kein Auftreten inakzeptabler Toxizitäten • Keine Verschlechterung des ECOG-PS, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen war. • Keine Tumorprogression an anatomisch kritischen Stellen (z. B. leptomeningeale Erkrankung), die nicht durch nach dem Protokoll zulässige medizinische Maßnahmen behandelbar waren. • Patienten, für die bereits zugelassene Therapien existierten, mussten sich schriftlich einverstanden erklären, dass diese Behandlungsoptionen zugunsten der Fortsetzung der Studienbehandlung zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nicht angewendet wurden. <p>Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, erhielten nach Wahl des Prüfarztes eine in ihrem Land zugelassene Monochemotherapie mit entweder Vinorelbin (p.o. oder i.v.) oder Gemcitabin (i.v.) gemäß relevanter lokaler Leitlinien und den Angaben in der Fachinformation. Dosierung und Dosisanpassungen für die gewählte Monochemotherapie sollten gemäß relevanter lokaler Leitlinien und den Angaben in der Fachinformation erfolgen.</p> <p><u>Atezolizumab</u></p> <p>In den Atezolizumab-Arm randomisierte Patienten erhielten 1.200 mg Atezolizumab als Infusion alle 21 Tage in einer kontrollierten Umgebung. Ein sofortiger Zugang zu geschultem Personal und angemessene medizinische Ausstattung und Medikamente zur Behandlung potenziell schwerwiegender Reaktionen waren verfügbar.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen	
		Die Infusionen mit Atezolizumab waren nach den in der folgenden Tabelle aufgeführten Vorgaben zu verabreichen:	
		<p>Erste Infusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation speziell für Atezolizumab ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Atezolizumab (1.200 mg in einem intravenösen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 % NaC) über 60 (± 15) Minuten infundieren. • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) während der Infusion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten erfassen (Zeitfenster von ± 5 Minuten sind für alle Zeitpunkte zulässig). • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfassen. • Die Patienten werden über die Möglichkeit von verspätet auf die Infusion folgenden Symptomen informiert und angewiesen, den für sie zuständigen Studienarzt zu kontaktieren, falls sie solche Symptome beobachten. 	<p>Nachfolgende Infusionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls Patienten während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigten, kann in den Zyklen ≥ 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen. • Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Haben Patienten die erste Infusion ohne infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse gut vertragen, kann die zweite Infusion über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. • Zeigt sich keine Reaktion, können alle weiteren Infusionen über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. Die Vitalzeichen des Patienten sollten weiterhin innerhalb von 60 Minuten vor jeder Infusion erfasst werden und, falls klinisch angezeigt, auch während und nach der Infusion aufgezeichnet werden. • Zeigten Patienten während der vorhergehenden Infusion eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, ist die nachfolgende Infusion über 60 (±15) Minuten zu verabreichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen	
			<ul style="list-style-type: none"> • Falls klinisch angezeigt oder falls Patienten während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt haben, sollten die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) während der Infusion alle 15 Minuten (± 5) Minuten aufgezeichnet werden • Falls klinisch angezeigt oder falls Patienten während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt haben, sollten die Vitalzeichen 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfasst werden.
		<p><u>Vinorelbin</u></p> <p>Vinorelbin ist als Monotherapie oder in Kombination für die Erstlinienbehandlung des NSCLC im Stadium III oder IV indiziert. Die Verabreichung von Vinorelbin (p.o. oder i.v.) erfolgte gemäß relevanter lokaler Leitlinien und den Angaben der Fachinformation. Eine zuverlässige Dosiskorrelation zwischen Vinorelbin p.o. 80 mg/m² und Vinorelbin i.v. 30 mg/m² wurde nachgewiesen.</p> <p>Vinorelbin i.v. konnte in einer Dosierung von 25-30 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden.</p> <p>Vinorelbin p.o. konnte in einer Dosierung von 60-80 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden. Eine wöchentliche Gabe wird in einigen Gebrauchsinformationen empfohlen.</p> <p>Alle Patienten, die Vinorelbin erhalten, sollten sowohl während als auch nach der Therapie bezüglich einer Myelosuppression überwacht werden. Die Granulozytopenie ist dosislimitierend, wobei der Nadir der Granulozyten zwischen 7 und 10 Tagen nach der Verabreichung auftritt und sich die Granulozytenzahl normalerweise innerhalb der folgenden 7 - 14 Tage erholt. Patienten mit Granulozytenzahlen < 1.000 Zellen/mm³ sollten kein Vinorelbin erhalten.</p> <p><u>Gemcitabin</u></p> <p>Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin ist als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC indiziert. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden. Die Verabreichung von Gemcitabin erfolgte gemäß relevanter lokaler Leitlinien und den Angaben der Fachinformation</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Gemcitabin konnte i.v. in einer Dosierung von 1.000-1.250 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden.</p> <p>Die wichtigste dosislimitierende Toxizität von Gemcitabin. ist eine Myelosuppression.</p> <p>Dosismodifikation oder Unterbrechung der Behandlung</p> <p><u>Atezolizumab</u></p> <p>Eine Dosisreduktion von Atezolizumab war in der Studie nicht erlaubt. Die Patienten durften die Studienmedikation für bis zu 12 Wochen nach Auftreten des Ereignisses vorübergehend aussetzen, wenn ein UE auftrat, das eine Unterbrechung der Studienbehandlung erforderlich machte. Wurde die Behandlung mit Atezolizumab aufgrund von UE für mehr als 12 Wochen nach Auftreten des Ereignisses ausgesetzt, wurde der Patient von der Studienmedikation mit Atezolizumab ausgeschlossen und hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit wie im Protokoll spezifiziert nachverfolgt</p> <p>Falls Patienten zur Behandlung von UE eingesetzte Kortikosteroide ausschleichen mussten, durfte Atezolizumab für einen längeren Zeitraum als > 12 Wochen nach Auftreten des Ereignisses ausgesetzt werden, bis die Kortikosteroide abgesetzt wurden oder auf eine Prednison-Dosis (oder eines Äquivalents) ≤ 10 mg/Tag verringert werden konnten. Die zulässige Länge der Unterbrechung hing von der Absprache zwischen dem Prüfarzt und dem medizinischen Monitor ab.</p> <p>Atezolizumab konnte auch aus anderen Gründen als einer Toxizität (z. B. operative Eingriffe) durch Genehmigung des medizinischen Monitors unterbrochen werden. Die zulässige Länge der Unterbrechung hing von der Absprache zwischen dem Prüfarzt und dem medizinischen Monitor ab.</p> <p><u>Vinorelbin i.v.</u></p> <p>Die übliche Anfangsdosis einer Monotherapie mit Vinorelbin betrug 30 mg/m² und wurde wöchentlich verabreicht.</p> <p>Bei intravenöser Verabreichung erfolgt die Injektion über 6 bis 10 Minuten. In kontrollierten Studien wurde Vinorelbin als Monotherapie wöchentlich bis zur Krankheitsprogression verabreicht oder bis eine dosislimitierende Toxizität auftrat.</p> <p>Die meisten arzneimittelbedingten UE im Zusammenhang mit Vinorelbin sind reversibel. Treten schwere UE auf, sollte die Vinorelbin-Dosis reduziert oder abgesetzt werden und adäquate Korrekturen sollten erfolgen. Die Wiederaufnahme der Therapie mit Vinorelbin sollte mit Vorsicht und Wachsamkeit im Hinblick auf ein mögliches Wiederauftreten der Toxizität erfolgen.</p> <p>Empfehlungen zur Anpassung der Vinorelbin-Initialdosis aufgrund hämatologischer Toxizität oder Leberinsuffizienz sind im Studienprotokoll enthalten. Trat eine Neurotoxizität Grad ≥ 2 auf, sollte Vinorelbin abgesetzt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Vinorelbin p.o.</u></p> <p>Die übliche Dosis einer oralen Monotherapie mit Vinorelbin betrug während der ersten 3 Gaben 60 mg/m² einmal wöchentlich. Nach der dritten Verabreichung wurde eine Dosiserhöhung auf 80 mg/m² einmal wöchentlich empfohlen, außer bei Patienten, bei denen die Neutrophilenzahl während der ersten 3 Gaben von 60 mg/m² einmal unter 500/mm³ oder mehr als einmal zwischen 500 und 1.000/mm³ gefallen war.</p> <p>Bei jeder geplanten Verabreichung von 80 mg/m² sollte, wenn die Neutrophilenzahl unter 500/mm³ oder mehr als einmal zwischen 500 und 1.000/mm³ liegt, die Verabreichung bis zur Genesung verschoben und die Dosis während der 3 folgenden Verabreichungen von 80 auf 60 mg/m² pro Woche reduziert werden.</p> <p>Wenn die Neutrophilenzahl unter 1.500/mm³ und/oder die Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³ liegt, sollte die Behandlung bis zur Genesung verschoben werden.</p> <p>Es ist möglich, die Dosis von 60 auf 80 mg/m² pro Woche zu erhöhen, wenn die Neutrophilenzahl nicht unter 500/mm³ oder mehr als einmal zwischen 500 und 1.000/mm³ während 3 Verabreichungen von 60 mg/m² gemäß den zuvor für die ersten 3 Verabreichungen festgelegten Regeln gefallen ist.</p> <p><u>Gemcitabin</u></p> <p>Die Richtlinien zur Dosisanpassung von Gemcitabin sind in Abschnitt 5.1.3.5 des Studienprotokolls enthalten. Darüber hinaus sind die Anweisungen des Herstellers sowie das lokale Vorgehen im Krankenhaus und die klinische Praxis maßgeblich.</p> <p>Abbruch der Studienmedikation</p> <p>Die Patienten mussten die Studienmedikation abbrechen, wenn eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Verschlechterung, die nach Beurteilung durch den Prüfarzt anhand einer Gesamtbewertung radiologischer Daten, Biopsieergebnissen (wenn verfügbar) und dem klinischen Status auf einer Krankheitsprogression beruhen. • Inakzeptable Toxizität von Atezolizumab, einschließlich der Entwicklung eines immunvermittelten UE, die der Prüfarzt unter Berücksichtigung des potentiellen Therapieansprechens und der Schwere des Ereignisses als inakzeptabel beurteilt • Intolerable Toxizität im Zusammenhang mit der Chemotherapie-Behandlung • Jeglicher medizinische Zustand, der die Patientensicherheit bei Fortsetzung der Studienbehandlung gefährdet. • Anwendung einer anderen, nicht protokollgemäßen Krebstherapie • Schwangerschaft

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Der Hauptgrund für den Abbruch der Studienbehandlung war im entsprechenden elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic Case Report Form) zu dokumentieren. Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt.</p> <p>Nach Beendigung der Studienmedikation konnten alle Patienten mit einer lokal zugelassenen Chemotherapie oder anderen Therapien weiter behandelt werden. Die Patienten verblieben in der Studie bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, dem Tod, Lost-to-Follow-up, der Beendigung der Studie durch den Sponsor oder bis das im Protokoll festgelegte Ende der Studie erreicht war, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p>Primäres Zielkriterium für die Wirksamkeit</p> <p><i>Definition:</i> OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Für die Analyse des OS wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, an dem Tag zensiert, an dem ihr Überleben zuletzt dokumentiert war. Lagen nach Studienbeginn keine weiteren Informationen vor, so wurde das OS zum Datum der Randomisierung plus einem Tag zensiert.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS-Raten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten • ORR, definiert als Gesamtansprechen (partielles Ansprechen plus vollständiges Ansprechen), beurteilt durch den Prüfarzt anhand RECIST v1.1. • PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand RECIST v1.1, oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. • DOR, definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen bis zum Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand RECIST v1.1 oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat • OS und PFS beurteilt durch den Prüfarzt bei Patienten mit PD-L1-Expression anhand des SP263 <p><u>OS-Raten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten</u></p> <p>Die OS-Raten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten (alle 6 Monate nach Randomisierung bis zu Monat 24) für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI wurden anhand der Greenwood Methode berechnet. Das 95 %-KI zum Unterschied der OS-Raten beider Behandlungsarme wurde anhand der normalen Approximationsmethode geschätzt.</p>

		<p><u>Objektive Ansprechrate (ORR, Objective Response Rate)</u></p> <p><i>Definition:</i> Die objektive Ansprechrate (ORR) war definiert als das bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) in Form eines vollständigen Ansprechens (CR, Complete response) oder partiellen Ansprechens (PR, Partial response), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1. Patienten, bei denen diese Kriterien nicht zutrafen, einschließlich der Patienten, bei denen nach Baseline keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurden als Non-Responder gewertet. Eine Bestätigung des Ansprechens war erforderlich.</p> <p>Ein Mindestintervall von 6 Wochen (42 Tagen) war Voraussetzung, dass eine stabile Erkrankung (SD, Stable disease) als bestes Gesamtansprechen gewertet wurde, d. h., wenn das einzige Ansprechen in Form von SD, PR oder CR auftrat, musste die Bewertung des Ansprechens mindestens 6 Wochen (42 Tage) nach Beginn der Studienbehandlung erfolgen. Patienten wurden als fehlend oder nicht bewertbar eingestuft, wenn keine Bewertung des Ansprechens nach Studienbeginn verfügbar war oder alle Bewertungen des Ansprechens nach Studienbeginn nicht bewertbar waren.</p> <p><i>Zensierung:</i> keine</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-Free Survival)</u></p> <p><i>Definition:</i> Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand RECIST v1.1, oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung, sofern eine Tumorbewertung nach Studienbeginn vorlag, ii) am Tag der Randomisierung plus ein Tag, wenn keine Tumorbewertung nach Studienbeginn vorlag. <p><u>Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Duration of Response)</u></p> <p><i>Definition:</i> Die DOR war definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Tumorbewertung, die das objektive Ansprechen des Patienten bestätigte (CR oder PR, je nachdem, was zuerst gemeldet wurde), und der dokumentierten Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1, oder dem Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Patienten mussten ein bestes Gesamtansprechen in Form von CR oder PR aufweisen.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Wurde nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) keine</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>weitere Tumorbewertung vorgenommen, wurde die DOR zum Datum des ersten Auftretens der CR oder PR plus ein Tag zensiert.</p> <p><u>OS und PFS beurteilt durch den Prüfarzt. bei Patienten mit PD- L1-Expression, immunhistochemisch bestimmt mit dem Antikörper SP263</u></p> <p>Das OS und das vom Prüfarzt beurteilte PFS bei Patienten mit PD L1-Expression auf Tumorzellen, die durch den IHC-Test SP263 definiert wurden, wurden analysiert und in den CSR aufgenommen. Die Analyse erfolgt mit denselben Methoden, die für die OS- und PFS-Analyse beschrieben wurden.</p> <p>Tumorbeurteilungen erfolgten zu Studienbeginn, nach der Randomisierung alle sechs Wochen (± 5 Tage) über 48 Wochen und anschließend alle neun Wochen (± 5 Tage). Zusätzliche Scans wurden durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt war. Die Beurteilungen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 fortgesetzt. Bei Patienten, die in den Atezolizumab-Arm randomisiert wurden und nach einer Krankheitsprogression die Behandlung mit Atezolizumab weiterführten, wurden die Tumorbeurteilungen bis zum Abbruch der Behandlung fortgesetzt. Bei Nicht-Eintreten einer Krankheitsprogression wurden die Tumorbeurteilungen weitergeführt, unabhängig davon, ob der Patient die Studienbehandlung abgebrochen oder eine neue Krebstherapie begonnen hatte, außer, die Einverständniserklärung wurde widerrufen.</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte (PRO, Patient-Reported Outcomes)</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der PROs hinsichtlich lungenkrebsassoziierter Symptome, Funktionen und HRQoL der Patienten, gemessen mittels des EORTC QLQ-C30 und dem lungenkrebspezifischen Modul EORTC QLQ-LC13. • Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD, Time to deterioration) aller Lungenkrebs-bedingter Symptome wie z. B. Husten, Dyspnoe, (Unterskalen mit einem oder mehreren Items; Brustschmerz, Arm-/Schulerschmerzen oder Fatigue unter Verwendung der EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13. <p>Anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 wurden Daten zu lungenkrebsassozierten Symptomen sowie zu den Auswirkungen von Erkrankung und Behandlung auf Funktionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erhoben.</p> <p>Die PRO-Analyse wurde anhand der ITT-Population durchgeführt und umfasste alle Bewertungen bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v.1.1. Alle Bewertungen, die ausschließlich nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v.1.1 durchgeführt wurden, wurden nur gelistet. Darüber hinaus werden nur Bewertungen innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Termin zur Tumorbewertung ausgewertet.</p> <p>Die Bewertungen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 wurden anhand des EORTC Bewertungshandbuches ausgewertet. Fehlende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Daten wurden erfasst und nach Zeitpunkten berichtet. Bei Vorliegen unvollständiger Werte wurde für alle Subskalen eine anteilige Punktzahl in Übereinstimmung mit den Bewertungshandbüchern und den publizierten Validierungsberichten errechnet, sobald mehr als 50 % der Items ausgefüllt waren. Subskalen, bei denen ≤ 50 % der Items ausgefüllt waren, wurden als fehlend klassifiziert. Die-Ausfüll- und Rücklaufquoten der PRO wurden für jeden Zeitpunkt nach Behandlungsarm in der ITT-Population zusammengefasst. Für alle Items und Subskalen wurden zusammenfassende Statistiken zu jeder Visite und die Veränderung der linear transformierten Werte gegenüber dem Ausgangswert berichtet.</p> <p>Die TTD bei Verwendung der EORTC war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse keine bestätigte Verschlechterung hatten, wurden zensiert</p> <ul style="list-style-type: none"> i) zum letzten bekannten Beurteilungsdatum, wenn die Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war, ii) am Tag der Randomisierung plus ein Tag, wenn keine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. <p>PRO wurden von den Patienten entsprechend der Tumorbeurteilung zu Baseline und alle sechs Wochen (± 5 Tage) für 48 Wochen und anschließend alle neun Wochen (± 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression gemäß den RECIST v1.1-Kriterien ausgefüllt.</p> <p>Sicherheitszielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz, Art und Schwere der UE gemäß NCI CTCAE v4.0 • Änderungen der Vitalparameter, körperlicher Befunde und klinischen Laborergebnisse während und nach Gabe der Studienmedikation <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>Nach der ICH-Leitlinie für GCP ist ein UE jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes der folgenden Ereignisse sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes nachteilige und nicht beabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Erkrankung, das/die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht • Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (Verschlechterung der Art, Häufigkeit oder Schwere eines bekannten Zustands), außer es handelt sich um eine zu Studienbeginn bereits existierende Erkrankung oder um eine Erkrankung im Zusammenhang mit NSCLC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zu Beginn der Untersuchung nicht aufgetreten war • Jede Verschlechterung eines Laborwerts oder einer anderen klinischen Untersuchung (z. B. EKG, Röntgenbild), die mit Symptomen einhergeht, zu einer Modifikation der Studienmedikation oder der Begleitbehandlung oder zum Absetzen der Studienmedikation führt • UE, die im Zusammenhang mit einer nach dem Protokoll vorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienbehandlung auftreten (z. B. invasive Screening-Verfahren wie Biopsien) <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich (d.h., das UE verursacht den oder führt tatsächlich zum Tod) • lebensbedrohlich (d. h., das UE stellt nach Ansicht des Prüfarztes ein unmittelbares Todesrisiko für den Patienten dar) <ul style="list-style-type: none"> ○ Dies schließt keine UE ein, die, wären sie in einer schwereren Form aufgetreten oder hätte man sie fortbestehen lassen, zum Tod hätten führen können. • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Invalidität führend (d. h. das UE führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten, normale Lebensfunktionen auszuführen) • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend bei einem Neugeborenen/einem Säugling, dessen Mutter dem Studienmedikament ausgesetzt war • Es handelt sich nach Einschätzung des Prüfarztes um ein bedeutsames medizinisches Ereignis (z. B. könnte es den Patienten gefährden oder einen medizinischen/chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern) <p><u>Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Mit dem Endpunkt wurden alle Therapieabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p data-bbox="595 297 1375 360"><u>Spezifische Verträglichkeit: UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse event of special interest)</u></p> <p data-bbox="595 378 1375 477">Der Prüfarzt musste dem Sponsor das Auftreten eines AESI unverzüglich (d. h. nicht mehr als 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses) melden. Zu den AESI wurden folgenden Ereignisse gezählt:</p> <ul data-bbox="644 499 1375 1973" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="644 499 1375 620">• Fälle von potenziell arzneimittelinduzierter Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit entweder einem erhöhtem Bilirubin-Wert oder einer klinisch auftretenden Gelbsucht nach Hy'schem Gesetz umfassten <li data-bbox="644 638 1375 1048">• Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienbehandlung, wie folgt definiert <ul data-bbox="742 719 1375 1048" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="742 719 1375 1048">○ Als infektiöser Erreger galten sowohl pathogene als auch nicht-pathogene Organismen, Viren oder infektiöse Partikel (z. B. Prionen als Überträger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie). Der Verdacht auf eine Übertragung eines infektiösen Erregers konnte sich aus klinischen Symptomen oder Laborbefunden ergeben, die auf eine Infektion eines mit der Studienmedikation behandelten Patienten hinweisen, Diese Formulierung kam nur dann zum Tragen, wenn eine Kontamination der Studienbehandlung vermutet wurde. <li data-bbox="644 1070 826 1099">• Pneumonitis <li data-bbox="644 1122 767 1151">• Kolitis <li data-bbox="644 1173 1375 1256">• Endokrinopathien: Diabetes mellitus, Pankreatitis, Nebenniereninsuffizienz, Hypothyreose, Hypophysitis und Hyperthyreose <li data-bbox="644 1279 1262 1308">• Hepatitis, einschließlich AST oder ALT > 10 x ULN <li data-bbox="644 1330 1075 1359">• Systemischer Lupus erythematoses <li data-bbox="644 1382 1375 1464">• Neurologische Störungen: Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenisches Syndrom oder Myasthenia gravis, sowie Meningoenzephalitis <li data-bbox="644 1487 1375 1570">• Ereignisse, die auf eine Überempfindlichkeit, eine infusionsbedingte Reaktion, ein Zytokinfreisetzungssyndrom, HLH und MAS hindeuten <li data-bbox="644 1592 794 1621">• Nephritis <li data-bbox="644 1644 1375 1704">• Toxische Augenentzündungen (z. B. Uveitis, Retinitis, Entzündung des Sehnervs) <li data-bbox="644 1727 788 1756">• Myositis <li data-bbox="644 1778 1161 1807">• Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse <li data-bbox="644 1830 1375 1890">• Herzerkrankungen Grad ≥ 2 (z. B. Vorhofflimmern, Myokarditis, Perikarditis) <li data-bbox="644 1912 804 1942">• Vaskulitis <li data-bbox="644 1964 1059 1993">• Autoimmunhämolytische Anämie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Schwere kutane Reaktion (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse) • Myelitis • Gesichtslähmung <p>Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) der UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0 kodiert und gemäß NCI CTCAE v4.0 eingestuft. UE wurden nach MedDRA-Ebenen (System-Organ-Class [SOC] und Preferred Term [PT]) und, falls angegeben, nach NCI CTCAE-Grad zusammengefasst. Traten bei einem Patienten mehrere UE auf, wurde in den Zusammenfassungen der höchste gemeldete Schweregrad berichtet. Nur UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftreten, werden in die Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse aufgenommen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Bei jedem Patientenkontakt wurden durch den Prüfarzt Informationen über unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Alle UE, unabhängig davon, ob sie vom Patienten gemeldet oder vom Studienpersonal festgestellt wurden, wurden in der Krankenakte des Patienten und im eCRF erfasst.</p> <p>Nach Einwilligung des Patienten in die Studie, aber vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation wurden nur SUE erfasst, die durch im Protokoll vorgeschriebenen Eingriffe verursacht wurden (z. B. invasive Verfahren wie Biopsien oder das Absetzen von Medikamenten).</p> <p>Nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle SUE und AESI, unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation, bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Beginn einer neuen onkologischen Therapie gemeldet, je nachdem, was zuerst eintrat. Alle anderen UE wurden unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Beginn einer onkologischen Therapie erfasst, je nachdem, was zuerst eintrat. Nach diesem Zeitraum sollten die Prüfarzte alle Todesfälle, SUE oder andere bedenkliche UE melden, für die ein Bezug zu der in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation angenommen wurde, unabhängig vom Zeitpunkt nach der Studie.</p> <p>Sämtliche UE wurden durch den Prüfarzt bis zur Rückbildung des Ereignisses auf den Ausgangswert oder auf einen besseren Wert, bis sie vom Prüfarzt als stabil bewertet wurden, der Patient nicht mehr nachbeobachtet werden konnte oder der Patient sein Einverständnis zurückzog, nachverfolgt. Alle SUE, von denen ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder studienbezogenen Verfahren angenommen wurde, sollten so lange nachverfolgt werden, bis ein endgültiges Ergebnis gemeldet werden konnte.</p> <p>Explorative Ergebnismessungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, PFS und DOR gemäß modifiziertem RECIST v1.1-Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen										
		<ul style="list-style-type: none"> • DCR definiert als der Anteil der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen als bestes Ansprechen oder stabiler Erkrankung, beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 • PD-L1-Expression im Tumorgewebe • Explorative Biomarker in Tumorgewebe und -plasma • Expression von Immunmarkern in PBMCs • Nutzwerte des EQ-5D-5L-Fragebogens <p>Nach der Visite zum Behandlungsende wurden alle Patienten bezüglich des Überlebens, nachfolgender Antikrebs-Therapien und UE alle zwei Monate nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Loss-to-Follow-up oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>										
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die erste Version des Protokolls wurde am 13. Februar 2017 veröffentlicht. Danach wurde das Protokoll insgesamt siebenmal geändert, zum Zeitpunkt des CCOD (30. April 2022) war Protokollversion 8 in Kraft. Die wichtigsten Änderungen sind unten zusammengefasst. Protokollversion 8 enthält keine Änderungen der Zielkriterien und ist deswegen in nachfolgender Tabelle nicht aufgeführt</p> <table border="1" data-bbox="596 1137 1370 1800"> <thead> <tr> <th data-bbox="596 1137 719 1312"></th> <th data-bbox="719 1137 890 1312">Protokollversionen 2 29. Juni 2017</th> <th data-bbox="890 1137 1054 1312">Protokollversionen 3 16. Juni 2018</th> <th data-bbox="1054 1137 1214 1312">Protokollversion 4-5 14. Januar 2019 + 19. Dezember 2019</th> <th data-bbox="1214 1137 1370 1312">Protokollversion 6-7 03. Februar 2021 -+ 22. Dezember 2021</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="596 1312 719 1800">Studienpopulation</td> <td data-bbox="719 1312 890 1800">Geändert, um Patienten einzubeziehen, die als "<i>unsuitable for any platinum doublet chemotherapy</i>" und nicht als "<i>unsuitable for platinum containing therapy</i>" eingestuft wurden, um Patienten zu rekrutieren, die als Cisplatin und Carboplatin ungeeignet beurteilt wurden</td> <td data-bbox="890 1312 1054 1800"></td> <td data-bbox="1054 1312 1214 1800"></td> <td data-bbox="1214 1312 1370 1800"></td> </tr> </tbody> </table>		Protokollversionen 2 29. Juni 2017	Protokollversionen 3 16. Juni 2018	Protokollversion 4-5 14. Januar 2019 + 19. Dezember 2019	Protokollversion 6-7 03. Februar 2021 -+ 22. Dezember 2021	Studienpopulation	Geändert, um Patienten einzubeziehen, die als " <i>unsuitable for any platinum doublet chemotherapy</i> " und nicht als " <i>unsuitable for platinum containing therapy</i> " eingestuft wurden, um Patienten zu rekrutieren, die als Cisplatin und Carboplatin ungeeignet beurteilt wurden			
	Protokollversionen 2 29. Juni 2017	Protokollversionen 3 16. Juni 2018	Protokollversion 4-5 14. Januar 2019 + 19. Dezember 2019	Protokollversion 6-7 03. Februar 2021 -+ 22. Dezember 2021								
Studienpopulation	Geändert, um Patienten einzubeziehen, die als " <i>unsuitable for any platinum doublet chemotherapy</i> " und nicht als " <i>unsuitable for platinum containing therapy</i> " eingestuft wurden, um Patienten zu rekrutieren, die als Cisplatin und Carboplatin ungeeignet beurteilt wurden											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen				
		Primärer Endpunkt			Hinzufügen einer Interimsanalyse nach 304 OS-Ereignissen (ca. 30 Monate nach First Patient in, FPI). Durchführung der finalen OS-Analyse nach 380 OS-Ereignissen (ca. 42 Monate nach FPI) statt nach 372 OS-Ereignissen (ca. 40 Monate nach FPI)	Hinzufügen einer Frist von mindestens 54 Monaten nach FPI als Alternative zur Zielvorgabe von 380 OS-Ereignissen für die Analyse des primären Endpunkts, je nachdem, was zuerst eintreten sollte.
		Sekundäre Endpunkte			Sekundäres Zielkriterium Bewertung der Wirksamkeit (OS und INV-PFS gemäß RECIST v1.1) von Atezolizumab im Vergleich zu einer Monochemotherapie bei Patienten mit PD-L1-Expression, definiert anhand des SP263 IHC-Assays.	
7	Fallzahl					
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bestimmung der Fallzahl</p> <p>Bei einer Drop-out Rate von 10 % und einer Rekrutierungsphase von 24 Monaten wurden etwa 441 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Atezolizumab-Arm (294 Patienten) oder den Chemotherapie-Arm (147 Patienten) randomisiert. Eine Gesamtzahl von 380 OS-Ereignissen bietet eine Power von 90 %, um eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts (medianes OS) für die Behandlung mit Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie von 7 Monaten auf 10 Monate (entsprechend eines HR von 0,7) anhand eines zweiseitigen Log-Rank-Test bei einem α-Niveau von 5 % nachzuweisen. Eine Interimsanalyse zum OS in der ITT-Population wurde durchgeführt, nachdem etwa 304 Ereignisse aufgetreten waren.</p>				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																																
		<p>Die Parameter sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:</p> <table border="1" data-bbox="596 342 1334 1189"> <thead> <tr> <th data-bbox="596 342 986 439">Parameter zur Berechnung des Stichprobenumfangs</th> <th data-bbox="986 342 1334 439">Werte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="596 439 986 539">Randomisierungsverhältnis (Atezolizumab vs. Chemotherapie)</td> <td data-bbox="986 439 1334 539">2:1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 539 986 584">Typ 1 Fehler (2-seitig)</td> <td data-bbox="986 539 1334 584">5 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 584 986 629">Power</td> <td data-bbox="986 584 1334 629">90 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 629 986 674">Rekrutierungszeit</td> <td data-bbox="986 629 1334 674">24 Monate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 674 986 719">Dauer bis zur OS-Interimsanalyse</td> <td data-bbox="986 674 1334 719">30 Monate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 719 986 763">Dauer bis zur finalen OS-Analyse</td> <td data-bbox="986 719 1334 763"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 763 986 808">Angenommene Drop-out Rate</td> <td data-bbox="986 763 1334 808">42 Monate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 808 986 853">Median Kontrollarm</td> <td data-bbox="986 808 1334 853"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 853 986 898">Median Atezolizumab-Arm</td> <td data-bbox="986 853 1334 898">10 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 898 986 943">Hazard Ratio</td> <td data-bbox="986 898 1334 943">7 Monate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 943 986 987">Anzahl der Ereignisse für Interimsanalyse</td> <td data-bbox="986 943 1334 987">10 Monate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 987 986 1032"></td> <td data-bbox="986 987 1334 1032">0,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1032 986 1077">Anzahl der Ereignisse für finale Analyse</td> <td data-bbox="986 1032 1334 1077">304</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1077 986 1122">Anzahl der Patienten</td> <td data-bbox="986 1077 1334 1122">380</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1122 986 1167"></td> <td data-bbox="986 1122 1334 1167">441</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anmerkung: Dies setzt die Gültigkeit der Annahme der proportionalen Hazards voraus.</p> <p>Die Studie ist ereignisgesteuert und der Rekrutierungszeitraum betrug etwa 24 Monaten. Die für die finale Analyse des primären Endpunkts OS erforderliche Anzahl von 380 Ereignissen war voraussichtlich etwa 42 Monate nach Einschluss des ersten Patienten erreicht. Für den Fall, dass keine 380 OS-Ereignisse erreicht werden, wurde der Stichtag für die finale Analyse auf frühestens 54 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten festgelegt.</p>	Parameter zur Berechnung des Stichprobenumfangs	Werte	Randomisierungsverhältnis (Atezolizumab vs. Chemotherapie)	2:1	Typ 1 Fehler (2-seitig)	5 %	Power	90 %	Rekrutierungszeit	24 Monate	Dauer bis zur OS-Interimsanalyse	30 Monate	Dauer bis zur finalen OS-Analyse		Angenommene Drop-out Rate	42 Monate	Median Kontrollarm		Median Atezolizumab-Arm	10 %	Hazard Ratio	7 Monate	Anzahl der Ereignisse für Interimsanalyse	10 Monate		0,7	Anzahl der Ereignisse für finale Analyse	304	Anzahl der Patienten	380		441
Parameter zur Berechnung des Stichprobenumfangs	Werte																																	
Randomisierungsverhältnis (Atezolizumab vs. Chemotherapie)	2:1																																	
Typ 1 Fehler (2-seitig)	5 %																																	
Power	90 %																																	
Rekrutierungszeit	24 Monate																																	
Dauer bis zur OS-Interimsanalyse	30 Monate																																	
Dauer bis zur finalen OS-Analyse																																		
Angenommene Drop-out Rate	42 Monate																																	
Median Kontrollarm																																		
Median Atezolizumab-Arm	10 %																																	
Hazard Ratio	7 Monate																																	
Anzahl der Ereignisse für Interimsanalyse	10 Monate																																	
	0,7																																	
Anzahl der Ereignisse für finale Analyse	304																																	
Anzahl der Patienten	380																																	
	441																																	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Sobald in der ITT-Population etwa 304 Todesfälle aufgetreten waren, wurde eine Interimsanalyse des OS durchgeführt. Die finale OS-Analyse sollte durchgeführt werden, nachdem 380 Ereignisse in der ITT-Population aufgetreten waren oder wenn eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 54 Monate nach Einschluss des ersten Patienten erreicht wurde, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Um den Typ-I-Fehler zu kontrollieren, wurde ein sequenzielles Gruppensign (nach Lan-DeMets mit O'Brien-Fleming-Abbruchgrenzen) verwendet. Der Anteil der Information zum Zeitpunkt jeder Analyse wurde unter Verwendung der tatsächlichen Anzahl der in die Analyse einbezogenen Ereignisse neu berechnet, das nominale α-Niveau wurde entsprechend neu berechnet. Die Abbruchgrenzen für die</p>																																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen												
		<p>geplante Interimsanalyse und die finale Analyse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:</p> <p>Analyse-Zeitpunkt und Abbruchgrenzen für das OS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Typ der Analyse</th> <th>Analyse-Zeitpunkt (Monate seit FPI)</th> <th>Geplanter Informationsanteil (Anzahl an Ereignissen)</th> <th>Abbruchgrenze des HR (p-Wert)^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interimsanalyse</td> <td>30</td> <td>80 % (304)</td> <td>0.76 (p ≤ 0,0244)</td> </tr> <tr> <td>Finale Analyse</td> <td>42^b</td> <td>100 % (380)</td> <td>0.8 (p ≤ 0,0428)</td> </tr> </tbody> </table> <p>HR: Hazard Ratio a: Zweiseitiger p-Wert b: Für den Fall, dass keine 380 OS-Ereignisse erreicht werden, wurde der Stichtag für die finale Analyse auf frühestens 54 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten festgelegt.</p>	Typ der Analyse	Analyse-Zeitpunkt (Monate seit FPI)	Geplanter Informationsanteil (Anzahl an Ereignissen)	Abbruchgrenze des HR (p-Wert) ^b	Interimsanalyse	30	80 % (304)	0.76 (p ≤ 0,0244)	Finale Analyse	42 ^b	100 % (380)	0.8 (p ≤ 0,0428)
Typ der Analyse	Analyse-Zeitpunkt (Monate seit FPI)	Geplanter Informationsanteil (Anzahl an Ereignissen)	Abbruchgrenze des HR (p-Wert) ^b											
Interimsanalyse	30	80 % (304)	0.76 (p ≤ 0,0244)											
Finale Analyse	42 ^b	100 % (380)	0.8 (p ≤ 0,0428)											
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge													
8a	Methode zur zufälligen Zuteilung	Nachdem die unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt und die Eignung des Patienten bestätigt wurde, gab das Studienzentrum die demografischen Merkmale und die Ausgangsdaten in das interaktive Sprach-/Web-Response-System (IxRS) ein. Für diejenigen Patienten, die für die Studienrandomisierung geeignet waren, erhielt das Studienzentrum vom IxRS die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuteilung des/der Patienten.												
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung in den Atezolizumab- und den Chemotherapie-Arm fand im Verhältnis 2:1 unter Nutzung der permutierten Block-Randomisierung statt. Die Randomisierung wurde anhand der folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorhistologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial) • PD-L1-Expressionsstatus, bestimmt mittels IHC (positiv vs. negativ vs. unbekannt) • Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein) 												
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung)	Es handelt sich um eine offene Studie.												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IPSOS ist eine offen durchgeführte Studie. Nachdem die unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt und die Eignung des Patienten bestätigt wurde, gab das Studienzentrum die demografischen Merkmale und die Ausgangsdaten in das interaktive Voice-/Web-Response-System (IxRS) ein. Für diejenigen Patienten, die für die Studienrandomisierung geeignet waren, erhielt das Studienzentrum vom IxRS die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuteilung des/der Patienten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie b) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie c) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie Rationale für das offene Studiendesign: In Anbetracht der bekannten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Monochemotherapie und aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsschemata wären die Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, sowie die Prüfarzte möglicherweise in der Lage gewesen, die Behandlungszuweisung im Rahmen eines verblindeten Studiendesigns zu erkennen. Darüber hinaus würde eine verblindete Studie eine verlängerte Verabreichung von Placebo erfordern, was eine erhebliche Belastung für die Patienten darstellen würde. Es wurden angemessene Maßnahmen ergriffen, um die Validität der Daten im Rahmen des offenen Studiendesigns zu gewährleisten. Dazu gehörte die gleich häufige Durchführung von Wirksamkeitsanalysen in beiden Armen, die Einhaltung der im Protokoll festgelegten Zeitpläne und die Festlegung der Strategie für die finale Analyse des primären Endpunkts vor Studienbeginn, einschließlich vordefinierter Methoden für den Umgang mit fehlenden Daten und Zensierungsregeln. Wirksamkeitsanalysen wurden nur zu den im Protokoll festgelegten Analysezeitpunkten durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Methoden</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Die Wirksamkeitsanalyse wurde in der ITT-Population durchgeführt und nach den bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarmen dargestellt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die Hypothesen wurden, sofern nicht anders angegeben, zweiseitig getestet. Der allgemeine Typ-I-Fehler (α) für diese Studie betrug 0,05 (zweiseitig). Für die sekundären Endpunkte wurden keine Anpassungen für die Multiplizität vorgenommen.</p> <p>Primäre Analyse des Wirksamkeitsendpunkts</p> <p><u>OS-Analyse</u></p> <p>Der Vergleich zwischen den Behandlungen wurde auf der Grundlage des stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren umfassten Tumorhistologie (nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial), PD-L1-Expressionsstatus, bestimmt mittels IHC (positiv vs. negativ vs. unbekannt) und Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein) und wurden aus dem IxRS generiert.</p> <p>Das HR wurde anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit denselben Stratifizierungsfaktoren geschätzt, die auch für den stratifizierten Log-Rank-Test herangezogen wurden. Das 95 %-KI für das HR wurde angegeben.</p> <p>Anhand der Kaplan-Meier-Methode wurde das mediane OS für jeden Behandlungsarm geschätzt und Überlebenszeitkurven erstellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde zur Ermittlung des 95 %-KI des medianen OS in jeden Behandlungsarm angewendet.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunktanalysen</p> <p><u>Analyse der OS-Rate nach 6, 12, 18 und 24 Monaten</u></p> <p>Die OS-Rate nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurde für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier-Methode zusammen mit den 95 %-KI geschätzt und berechnet mit dem Standardfehler anhand der Greenwood-Formel.</p> <p><u>ORR-Analyse</u></p> <p>Die ORR wurde nach der Clopper-Pearson-Methode für jeden Behandlungsarm mit einem 95 %-KI berechnet. Das 95 %-KI zum Unterschied der ORR zwischen den beiden Armen wurde mittels normaler Näherung an die Binomialverteilung bestimmt.</p> <p>Die ORR wurde anhand des Chi-Quadrat-Test zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen.</p> <p><u>PFS-Analyse</u></p> <p>PFS wurde mit derselben Methodik analysiert wie bei der primären Analyse des OS beschrieben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>DOR-Analyse</u></p> <p>Da die Bestimmung der DOR auf Basis einer nicht-randomisierten Subgruppe von Patienten beruht, wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt. Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden deskriptiv vorgenommen. Für die Analysen des DOR wurden dieselben Methoden verwendet wie für das OS.</p> <p><u>Analyse des OS und PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt. bei Patienten mit PD- L1-Expression, immunhistochemisch bestimmt mit dem Antikörper SP263</u></p> <p>Der Endpunkt wurde mit denselben Methoden analysiert, die für die OS- und PFS-Analyse beschrieben wurden.</p> <p><u>PRO (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13</u></p> <p>Für die Analyse der Funktionsskala und der Skala "Globaler Gesundheitszustand/Gesundheitsbezogene Lebensqualität" wurde ein Patient als „verbessert“ eingestuft, wenn zu den verfügbaren Zeitpunkten für den Patienten eine durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Form eines Anstiegs um 10 Punkte oder mehr beobachtet wurde. Entsprechend wurde ein Patient als „verschlechtert“ eingestuft, wenn zu den verfügbaren Zeitpunkten für den einzelnen Patienten eine durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Form einer Abnahme um 10 Punkte oder mehr beobachtet wurde. Bei der Analyse der Symptomskalen und der Einzel-Items erfolgt die Einstufung in die Kategorien "verbessert" und "verschlechtert" in umgekehrter Weise, d. h. ein Patient wurde als „verbessert“ eingestuft, wenn zu den verfügbaren Zeitpunkten eine Abnahme der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert um 10 Punkte oder mehr beobachtet wurde, und er wurde als „verschlechtert“ eingestuft, wenn ein Anstieg um 10 Punkte oder mehr beobachtet wurde. Bei der Analyse der Symptomskalen und Einzel-Items bedeutet eine positive Veränderung der Werte somit eine Verschlechterung der Symptome) und eine negative Veränderung eine Symptomverbesserung. Die Raten der Verbesserung und Verschlechterung wurden anhand des Chi-Quadrat-Test zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Balkendiagramme wurden sowohl für die Verbesserung als auch für die Verschlechterung separat für jede PRO-Erfassung erstellt. Alle Skalen für eine bestimmte PRO-Erfassung wurden ebenso wie die beiden Behandlungsarme in demselben Balkendiagramm dargestellt.</p> <p><i>Zeit bis zur Verschlechterung (TTD)</i></p> <p>Die TTD der EORTC-basierten Symptomskalen- wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Der Vergleich der TTD zwischen den Behandlungsarmen unter Verwendung der anhand EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-LC13- erfassten Symptomatik wurde anhand des stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt; die stratifizierten HR und die 95 %-KI wurden ebenfalls berichtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Sicherheitsanalysen</p> <p>In die Sicherheitsanalysen wurden alle randomisierten Patienten einbezogen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten (Sicherheitspopulation), wobei die Patienten dem Behandlungsarm zugeordnet wurden, der dem tatsächlich erhaltenen Regime entsprach.</p> <p>Die Exposition zur Studienmedikation wurde unter Angabe der Behandlungsdauer, der Anzahl der Dosen sowie der Dosisintensität zusammengefasst. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) der UE wurden gemäß MedDRA kodiert und gemäß NCI CTCAE v4.0 eingestuft. Alle UE, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden nach Behandlungsarm und NCI CTCAE-Grad zusammengefasst. Zusätzlich wurden SUE, schwere UE Grad ≥ 3, AESI und UE, die zum Abbruch oder zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, entsprechend zusammengefasst. Mehrfachens Auftreten desselben Ereignisses wurde einmalig mit dem höchsten Schweregrad gewertet.</p> <p>Labordaten, deren Werte außerhalb des Normbereichs lagen, wurden identifiziert. Darüber hinaus wurden ausgewählte Labordaten nach Behandlungsarm und Grad zusammengefasst.</p> <p>Änderungen der Vitalparameter wurden nach Behandlungsarm und Grad zusammengefasst.</p> <p>Die im Behandlungszeitraum und im Verlauf der Nachbeobachtung nach dem Absetzen/Abbruch der Behandlung gemeldeten Todesfälle wurden nach Behandlungsarmen zusammengefasst dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus wurden Sicherheitsdaten aus dem Wiederbehandlungszeitraum, der Patienten umfasste, die sich für eine erneute Behandlung mit Atezolizumab qualifiziert hatten und mindestens eine Dosis erhielten, zusammengefasst und/oder gelistet.</p> <p>Analysepopulation laut CSR</p> <p><u>Populationen zur Bewertung der Wirksamkeit:</u></p> <p><i>Intent-to-treat (ITT)-Population</i></p> <p>Die ITT-Population wurde definiert als alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob die Patienten die zugewiesene Behandlung tatsächlich erhalten hatten. Die Patienten wurden gemäß ihrer bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung gruppiert. Die ITT-Population wurde für die Wirksamkeits-Analyse herangezogen.</p> <p><u>Sicherheitspopulation:</u></p> <p><i>Safety evaluable Population:</i></p> <p>Die auswertbare Sicherheitspopulation war definiert als alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Analysen der auswertbaren Sicherheitspopulation wurden die Patienten danach gruppiert, ob sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten hatten, einschließlich der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Fälle, in denen Atezolizumab irrtümlich verabreicht wurde. Die auswertbare Sicherheitspopulation wurde für die Analyse der Sicherheitsparameter herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Analysen</p> <p><u>ORR, PFS und DOR beurteilt durch den Prüfarzt gemäß modifizierten RECIST-Kriterien</u></p> <p>Die anhand modifizierter RECIST-Kriterien bewerteten Endpunkte wurden nur im Atezolizumab-Arm der Studie erhoben.</p> <p><u>DCR</u></p> <p>Die DCR wurde mit der Clopper-Pearson-Methode für jeden Behandlungsarm mit einem 95 %-KI berechnet. Das 95 %-KI zum Unterschied der DCR zwischen den beiden Armen wurde mittels normaler Näherung an die Binomialverteilung bestimmt. Die DCR wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen.</p> <p><u>Nutzwerte des EQ-5D-5L-Fragebogens</u></p> <p>Die EQ-5D-3L-Daten wurden zur Generierung von Nutzwerten zur Verwendung in ökonomischen Modellen herangezogen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p><u>Unstratifizierte Analyse</u></p> <p>Die primäre Analyse des OS, PFS, DOR und TTD wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell und dem unstratifizierten Log-Rank-Test wiederholt.</p> <p><u>Überstratifizierung</u></p> <p>Aufgrund des potenziellen Risikos einer Überstratifizierung (Akazawa et al. 1997) wird, wenn mindestens ein Stratum weniger als 10 OS-Ereignisse aufweist, der Stratifikationsfaktor, der die Ebene mit der geringsten Anzahl an Patienten enthält, aus den stratifizierten Analysen entfernt und zur nächsten Ebene hinzugefügt. Die Entfernung von Stratifikationsfaktoren wird fortgesetzt, bis es kein Stratum mit weniger als 10 OS-Ereignissen in der Analysepopulation gibt. Mit dem endgültigen Set an Stratifikationsfaktoren werden stratifizierte OS-Analysen mit ähnlichen Methoden wie in Abschnitt 4.4.1 des SAP beschrieben, durchgeführt.</p> <p><u>Misstratifizierung:</u> Die primäre OS-Analyse wurde unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren gemäß eCRF/Labordaten wiederholt.</p> <p><u>Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen</u></p> <p>Werden zwischen den Behandlungsarmen starke Ungleichgewichte zu Studienbeginn festgestellt, wird die stratifizierte Cox-Regressionsanalyse für OS-Endpunkte durchgeführt, die prognostischen Faktoren als Kovariaten in das Modell einbezieht, um die potenziellen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Auswirkungen solcher Ungleichgewichte auf den Behandlungseffekt zu untersuchen.</p> <p><u>Non Proportional Hazard</u></p> <p>Die Proportional-Hazards-Annahme wird anhand der Schoenfeld-Residuen getestet. Falls es Hinweise auf Nichtproportionalität gibt, kann eine Restricted Mean Survival Time (RMST)-Analyse durchgeführt werden, um einen möglichen verzögerten klinischen Effekt von Atezolizumab zu bewerten:</p> <p><u>Nicht-protokollspezifische Krebstherapien</u></p> <p>Nach der Zulassung von Atezolizumab bei vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und der raschen Entwicklung von Immuntherapien (IM) könnten sich die Behandlungsmöglichkeiten für NSCLC-Patienten verbessern, entweder durch die Teilnahme an Studien oder durch neu zugelassene Arzneimittel dieser Klasse. Die Verwendung solcher Behandlungen durch Patienten, die in dieser Erstlinienstudie eine Progression hatten, könnte zu einer verzerrten Schätzung des Behandlungseffekts auf das Überleben führen. Um dieser möglichen Verzerrung Rechnung zu tragen, könnten die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, sofern dies für angemessen erachtet wird.</p> <p>Die Rank-preserving structural failure time (RPSFT)-Analyse liefert eine Schätzung der Überlebenszeit für die Kontrollgruppe, wenn die Immuntherapie nicht stattgefunden hätte (Robins und Tsiatis 1991). Sie schätzt die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der IM durch Anwendung einer Schätzung des Nutzens der IM. Die Gesamtüberlebenszeit (Summe aus der Zeit bis zur IM und der geschätzten Überlebenszeit nach Beginn der NPT) wird dann nach der gleichen Methodik wie bei der primären Analyse des OS analysiert. Die Hauptannahme ist, dass alle IM die gleiche Wirkung haben, d. h. wenn ein Patient, der Atezolizumab erhält, mehr IM einnimmt, wird angenommen, dass die Wirkung die gleiche ist (sich nicht ändert) wie die, die er bereits durch Atezolizumab hat. Für einen Patienten in der Kontrollgruppe ist dies jedoch gleichbedeutend mit einem Behandlungswechsel.</p> <p><u>Fehlende Tumorbeurteilung</u></p> <p>Der Einfluss einer fehlenden Tumorbeurteilung auf das PFS wurde anhand folgender Sensitivitätsanalyse untersucht:</p> <p>Patienten, die zwei oder mehr aufeinanderfolgende geplante Beurteilungen unmittelbar vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod versäumt hatten, wurden bei der letzten verfügbaren Tumorbeurteilung zensiert, wobei das Ansprechen als "nicht auswertbar" definiert wurde. Eine fehlende Tumorbeurteilung wurde als "Nicht durchgeführt" oder auf der eCRF-Seite "RECIST 1.1 Response Assessment" als "nicht auswertbar" für das Gesamtansprechen gemeldet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Unbestätigte ORR</u></p> <p>Aufgrund einer möglichen schnellen Progression bei Patienten mit schlechtem Performance Status wurde auch die objektive Ansprechrates, die keine Bestätigung des Ansprechens erforderte, analysiert. Die unbestätigte ORR wurde mit denselben Methoden analysiert, die für die ORR mit erforderlichem bestätigtem Ansprechen beschrieben wurden.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Konsistenz der OS- und PFS-Ergebnisse wurde anhand folgender Subgruppen-Analysen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-Expression durch IHC (SP142 oder SP263) • Demografische Daten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: SLD (Sum longest diameter) (Median), Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3), Alter, Geschlecht und Ethnizität • Baseline-Charakteristika der Erkrankung: Tumorhistologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), ECOG-PS, Vorliegen von Hirnmetastasen bei Studienbeginn, Lebermetastasen bei Studienbeginn, Raucherstatus <p>Weitere Subgruppen konnten hinzugefügt werden, wenn sie als relevant erachtet wurden.</p> <p>Zusammenfassungen des OS und PFS, einschließlich des über ein Cox proportionales Hazardmodell bewerteten unstratifizierten HR und der Kaplan-Meier-Bewertungen des medianen OS und PFS, wurden separat für jedes Level der Subgruppe erstellt und in einem Forest-Plot dargestellt.</p>
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm unterhalb der Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	<p>Insgesamt wurden 843 Patienten auf die Eignung zur Studienteilnahme gescreent. 390 Patienten wurden aufgrund der im IxRS erhobenen Informationen durch das Screening ausgeschlossen. Die häufigsten Ausschlussgründe waren die Nichterfüllung der Einschlusskriterien, die Erfüllung eines oder mehrerer Ausschlusskriterien, die Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten sowie unzureichendes Tumorgewebe für die Analyse oder nicht verfügbare Laborergebnisse.</p> <p>Von den 453 eingeschlossenen Patienten wurden 302 Patienten in den Atezolizumab-Arm und 151 Patienten in den Chemotherapie-Arm (Gemcitabin oder Vinorelbin) randomisiert. Von diesen 453 randomisierten Patienten erhielten 447 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und bildeten die auswertbare Sicherheitspopulation.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																																																			
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Gesamtpopulation Studie IPSOS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungs-Arm</th> <th>a) c)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>302</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>Vinorelbin/ Gemcitabin</td> <td>151</td> <td>147</td> <td>147</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungs-Arm	a) c)	b)	Safety-Population	Atezolizumab	302	300	300	Vinorelbin/ Gemcitabin	151	147	147																																							
Behandlungs-Arm	a) c)	b)	Safety-Population																																																		
Atezolizumab	302	300	300																																																		
Vinorelbin/ Gemcitabin	151	147	147																																																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Behandlungsabbruch</u></p> <p>Gesamtpopulation</p> <p>Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse vom 30.04.2022 hatten von den Patienten, die eine Studienbehandlung erhielten, 95,0 % im Atezolizumab-Arm die Behandlung beendet, am häufigsten aufgrund einer Krankheitsprogression (53,0 %). Im Chemotherapie-Arm hatten 100 % der Patienten die Behandlung abgebrochen, ebenfalls hauptsächlich aufgrund einer Krankheitsprogression (51,0 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Behandlung in beiden Studienarmen war der Tod, der bei 21,1 % der behandelten Patienten im Atezolizumab-Arm und bei 12,2 % der behandelten Patienten im Chemotherapie-Arm festgestellt wurde. Der Anteil der Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (13,3 % im Atezolizumab-Arm und 13,6 % im Chemotherapie-Arm).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IPSOS 30.04.2022</th> <th>Atezolizumab N = 300</th> <th>Vinorelbin oder Gemcitabin N = 147</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mind. eine Studienbehandlung erhalten</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>300 (100 %)</td> <td>147 (100 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Behandlungsstatus</td> </tr> <tr> <td>Laufend</td> <td>15 (5,0 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsabbruch</td> <td>285 (95 %)</td> <td>147 (100 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gründe für Behandlungsabbruch</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N = 285</td> <td>N = 147</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>38 (13,3 %)</td> <td>20 (13,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>60 (21,1 %)</td> <td>18 (12,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Progress</td> <td>151 (53,0 %)</td> <td>75 (51,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td>1 (0,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Non-Compliance</td> <td>3 (1,1 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Patientenwunsch</td> <td>27 (9,5 %)</td> <td>12 (8,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Studie vom Sponsor beendet¹</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung Prüfarzt</td> <td>3 (1,1 %)</td> <td>17 (11,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>1 (0,4 %)</td> <td>4 (2,7 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IPSOS 30.04.2022	Atezolizumab N = 300	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 147	Mind. eine Studienbehandlung erhalten			Ja	300 (100 %)	147 (100 %)	Behandlungsstatus			Laufend	15 (5,0 %)	0 (0,0 %)	Behandlungsabbruch	285 (95 %)	147 (100 %)	Gründe für Behandlungsabbruch				N = 285	N = 147	UE	38 (13,3 %)	20 (13,6 %)	Tod	60 (21,1 %)	18 (12,2 %)	Progress	151 (53,0 %)	75 (51,0 %)	Lost to Follow-up	1 (0,4 %)	1 (0,7 %)	Non-Compliance	3 (1,1 %)	0 (0,0 %)	Patientenwunsch	27 (9,5 %)	12 (8,2 %)	Studie vom Sponsor beendet ¹	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	Entscheidung Prüfarzt	3 (1,1 %)	17 (11,6 %)	Andere	1 (0,4 %)	4 (2,7 %)
Studie IPSOS 30.04.2022	Atezolizumab N = 300	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 147																																																			
Mind. eine Studienbehandlung erhalten																																																					
Ja	300 (100 %)	147 (100 %)																																																			
Behandlungsstatus																																																					
Laufend	15 (5,0 %)	0 (0,0 %)																																																			
Behandlungsabbruch	285 (95 %)	147 (100 %)																																																			
Gründe für Behandlungsabbruch																																																					
	N = 285	N = 147																																																			
UE	38 (13,3 %)	20 (13,6 %)																																																			
Tod	60 (21,1 %)	18 (12,2 %)																																																			
Progress	151 (53,0 %)	75 (51,0 %)																																																			
Lost to Follow-up	1 (0,4 %)	1 (0,7 %)																																																			
Non-Compliance	3 (1,1 %)	0 (0,0 %)																																																			
Patientenwunsch	27 (9,5 %)	12 (8,2 %)																																																			
Studie vom Sponsor beendet ¹	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)																																																			
Entscheidung Prüfarzt	3 (1,1 %)	17 (11,6 %)																																																			
Andere	1 (0,4 %)	4 (2,7 %)																																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																																			
		Behandlung Krankheitsprogression	nach 86 (30,2 %)	0 (0,0 %)																																	
		¹ : „Studie vom Sponsor beendet“ bezieht sich auf die Überführung der Patienten in das Post Trial Access Programm (PTAP)/Erweiterungsprogramm																																			
		<u>Studienabbruch</u>																																			
		Gesamtpopulation																																			
		Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse vom 30.04.2022 hatten 95 % der Patienten (287/302) im Atezolizumab-Arm gegenüber 100 % der Patienten (151/151) im Chemotherapie-Arm die Studie abgebrochen.																																			
		Die Gründe für den Studienabbruch waren im Allgemeinen zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen, mit Ausnahme von "Tod", wo ein geringerer Prozentsatz der Patienten im Atezolizumab-Arm die Studie aufgrund von Tod abbrach (82,2 %) als im Chemotherapie-Arm (84,1 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Studie war in beiden Behandlungsarmen der Abbruch auf Wunsch des Patienten: 9,1 % der Patienten im Atezolizumab-Arm und 10,6 % der Patienten im Chemotherapie-Arm.																																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="592 943 930 1032">Studie IPSOS 30.04.2022</th> <th data-bbox="930 943 1155 1032">Atezolizumab N = 302</th> <th data-bbox="1155 943 1375 1032">Vinorelbin oder Gemcitabin N = 151</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="592 1032 930 1077">Behandelt</td> <td data-bbox="930 1032 1155 1077">300 (99,3 %)</td> <td data-bbox="1155 1032 1375 1077">147 (97,4 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1077 930 1122">On-study Status</td> <td data-bbox="930 1077 1155 1122">15 (5,0 %)</td> <td data-bbox="1155 1077 1375 1122">0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1122 930 1167"> Lebend: unter Behandlung</td> <td data-bbox="930 1122 1155 1167">15 (5,0 %)</td> <td data-bbox="1155 1122 1375 1167">0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1167 930 1211">Studienabbruch</td> <td data-bbox="930 1167 1155 1211">287 (95,0 %)</td> <td data-bbox="1155 1167 1375 1211">151 (100,0 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1211 930 1256"> Studienabbruch</td> <td data-bbox="930 1211 1155 1256"> N = 287</td> <td data-bbox="1155 1211 1375 1256"> N = 151</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1256 930 1301"> Verstorben</td> <td data-bbox="930 1256 1155 1301">236 (82,2 %)</td> <td data-bbox="1155 1256 1375 1301">127 (84,1 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1301 930 1346"> Lost to follow-up</td> <td data-bbox="930 1301 1155 1346">9 (3,1 %)</td> <td data-bbox="1155 1301 1375 1346">3 (2,0 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1346 930 1391"> Patientenwunsch</td> <td data-bbox="930 1346 1155 1391">26 (9,1 %)</td> <td data-bbox="1155 1346 1375 1391">16 (10,6 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1391 930 1435"> Studie vom Sponsor beendet</td> <td data-bbox="930 1391 1155 1435">15 (5,2 %)</td> <td data-bbox="1155 1391 1375 1435">5 (3,3 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 1435 930 1458"> Entscheidung des Prüfarztes</td> <td data-bbox="930 1435 1155 1458">1 (0,4 %)</td> <td data-bbox="1155 1435 1375 1458">0 (0,0 %)</td> </tr> </tbody> </table>			Studie IPSOS 30.04.2022	Atezolizumab N = 302	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 151	Behandelt	300 (99,3 %)	147 (97,4 %)	On-study Status	15 (5,0 %)	0 (0,0 %)	Lebend: unter Behandlung	15 (5,0 %)	0 (0,0 %)	Studienabbruch	287 (95,0 %)	151 (100,0 %)	Studienabbruch	N = 287	N = 151	Verstorben	236 (82,2 %)	127 (84,1 %)	Lost to follow-up	9 (3,1 %)	3 (2,0 %)	Patientenwunsch	26 (9,1 %)	16 (10,6 %)	Studie vom Sponsor beendet	15 (5,2 %)	5 (3,3 %)	Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Studie IPSOS 30.04.2022	Atezolizumab N = 302	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 151																																			
Behandelt	300 (99,3 %)	147 (97,4 %)																																			
On-study Status	15 (5,0 %)	0 (0,0 %)																																			
Lebend: unter Behandlung	15 (5,0 %)	0 (0,0 %)																																			
Studienabbruch	287 (95,0 %)	151 (100,0 %)																																			
Studienabbruch	N = 287	N = 151																																			
Verstorben	236 (82,2 %)	127 (84,1 %)																																			
Lost to follow-up	9 (3,1 %)	3 (2,0 %)																																			
Patientenwunsch	26 (9,1 %)	16 (10,6 %)																																			
Studie vom Sponsor beendet	15 (5,2 %)	5 (3,3 %)																																			
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)																																			
14	Aufnahme / Rekrutierung																																				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 11. September 2017 Datenanalysen: 15. Mai 2020 (OS-Interimsanalyse) und 30. April 2022 (finale OS-Analyse) <u>Beobachtungsdauer</u> Zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse vom 30. April 2022 betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung in der ITT-Population 41,0 Monate (Spanne 39,9 - 43.1) und war innerhalb der Studienarme vergleichbar.																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 25.10.2023 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

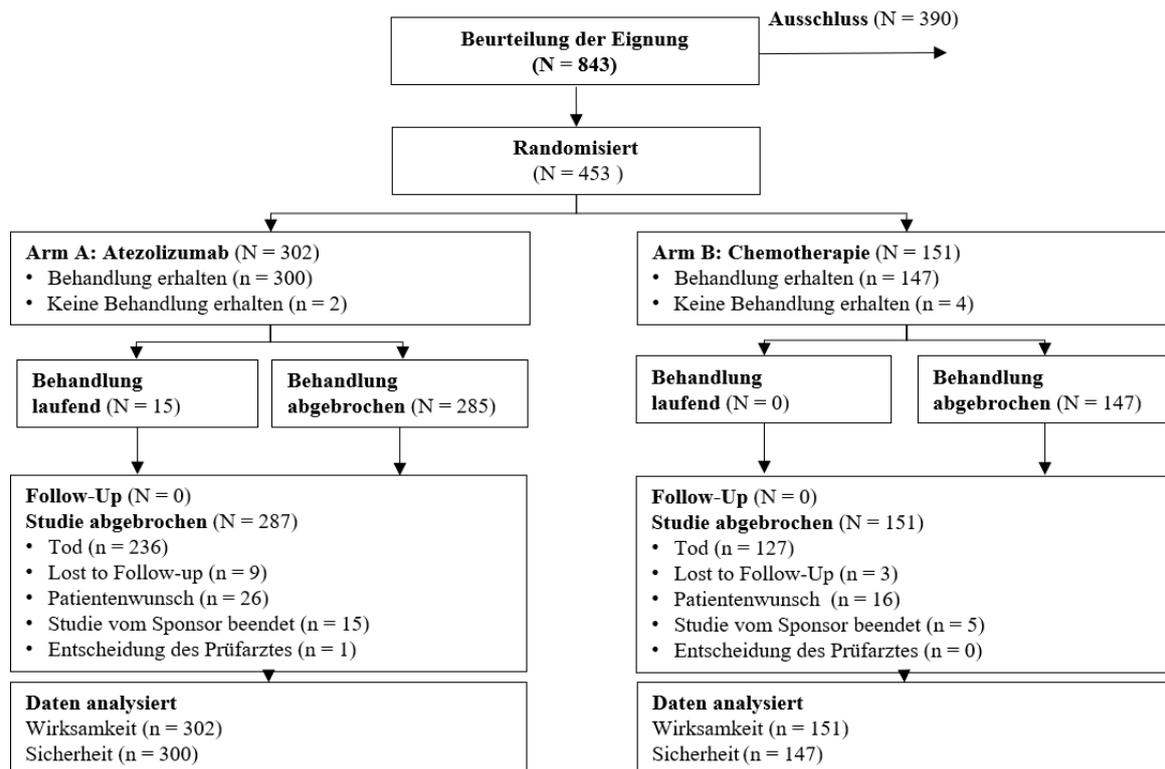


Abbildung 6: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IPSOS, Gesamtpopulation, finale Datenanalyse vom 30.04.2022

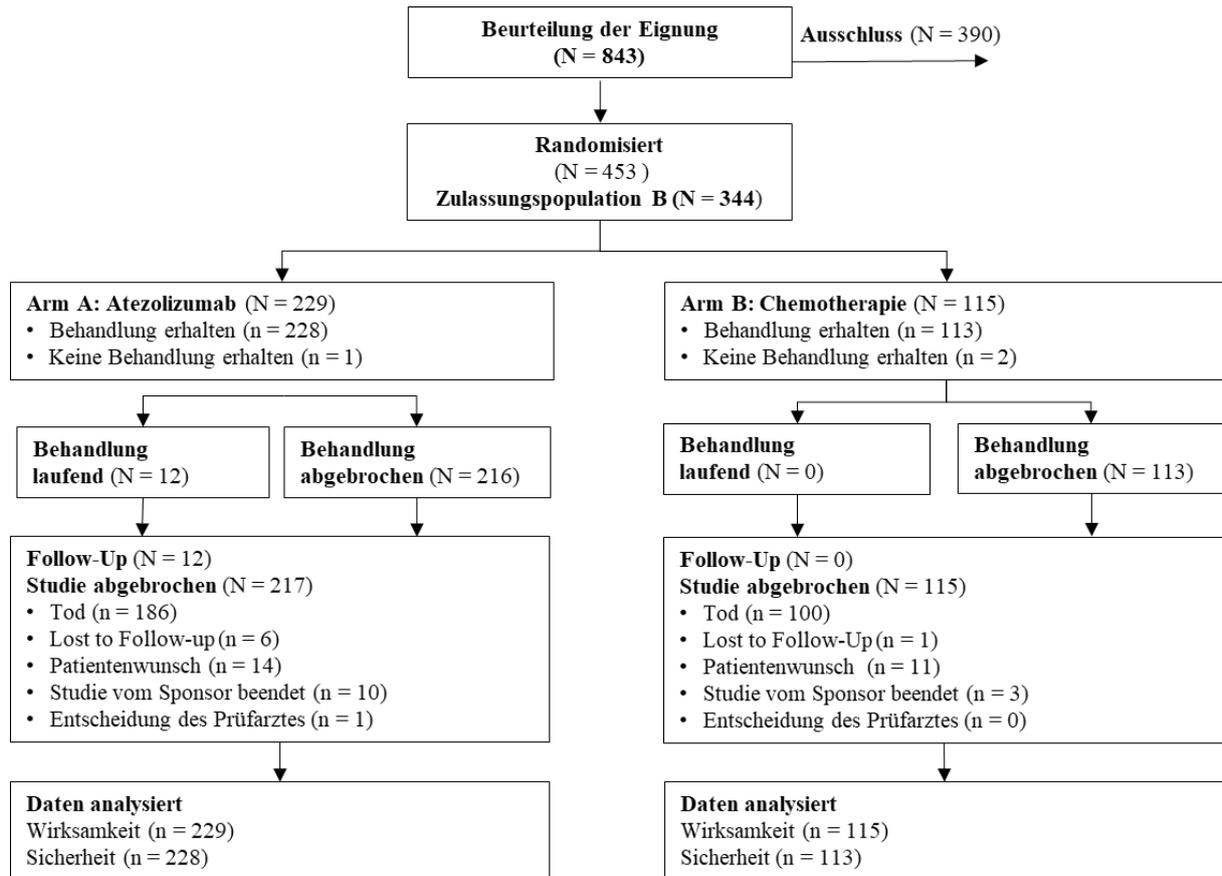


Abbildung 7: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IPSOS, Zulassungspopulation B, finale Datenanalyse vom 30.04.2022

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <IPSOS>

Studie: **IPSOS (MO29872)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Klinischer Studienbericht</p> <p>Primary Clinical Study Report, Study MO29872 (IPSOS) - A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) nonsmall cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy. Report No. 1122003. Stand: 27.07.2023; 2023</p>	CSR
<p>Studienprotokoll</p> <p>Protocol: A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy. Protocol number: MO29872; Version number 8; Stand: 09.05.2023; 2023</p>	CTP
<p>Statistischer Analyseplan</p> <p>Statistical Analysis Plan: A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy (IPSOS). Protocol number: MO29872; Version number 3,0; Stand: 21.08.2023; 2020</p>	SAP
<p>Volltextpublikation & Erratum</p> <p>Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. Lancet; 402(10400):451–63, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2</p>	Lee et al. 2023

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie IPSOS handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response System (IxRS) im Verhältnis 2:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response System (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Ein Cross-over vom Chemotherapie-Arm zum Atezolizumab-Arm war nicht erlaubt. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines Interactive Web/Voice Response System (IxRS) durchgeführt. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das IxRS bis zur Zuteilung der Patienten zu einem der Studienarme gewährleistet.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IPSOS ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IPSOS ist 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 können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Studie IPSOS erfolgte mittels eines IxRS im Verhältnis 2:1 in den Atezolizumab-Arm und den Chemotherapie-Arm der Studie. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Aufgrund der bekannten Toxizitäten im Zusammenhang mit einer Monochemotherapie (z. B. Alopezie, Neutropenie, febrile Neutropenie) bzw. dem allgemein sich stark unterscheidenden Verträglichkeitsprofil, der Applikationsart (teilweise p.o.) und dem Behandlungszyklus (teilweise 28 Tage) der Chemotherapien mit Vinorelbin oder Gemcitabin und Atezolizumab wurde die Studie im offenen Design durchgeführt. Eine durch die unterschiedlichen Dosierungsschemata erforderliche angepasste Verabreichung von Placebo würde insbesondere für das hier untersuchte

Patientenkollektive eine erhebliche Belastung darstellen. Das mit dem offenen Studiendesign verbundene Verzerrungspotenzial ist auf Endpunktebene zu beurteilen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten der hier relevanten Zulassungspopulation B – EAS wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-basiert)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IPSOS ist eine offene Studie. Die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens wurde durch einen nicht-verblindeten Prüfarzt erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle randomisierten Patienten der hier relevanten Zulassungspopulation B – EAS wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt wurde entsprechend RECIST v.1.1 adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung bei der Bewertung des PFS durch den Prüfarzt kann eine Verzerrung für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PFS“ wird als hoch eingestuft

Endpunkt: Tumoransprechen (Prüfarzt-basiert)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IPSOS ist eine offene Studie. Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch einen nicht-verblindeten Prüfarzt erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

ORR: Alle randomisierten Patienten der hier relevanten Zulassungspopulation B – EAS mit messbarer Erkrankung zu Baseline wurden in die Analyse mit einbezogen – entsprechend den Vorgaben der RECIST-Kriterien.

DOR: Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analyse zur DOR basierte auf einer nicht-randomisierten Subpopulation von Patienten der Zulassungspopulation B – EAS mit objektivem Ansprechen (CR oder PR). Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Für das Tumoransprechen wurden die objektive Ansprechrate und die Dauer des objektiven Ansprechens berücksichtigt. Die Endpunkte wurden entsprechend RECIST v1.1 operationalisiert und durch Prüfarzte

erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung bei der Bewertung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt kann eine Verzerrung der Endpunkte „ORR und DOR“ nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen wird als hoch bewertet

Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertungen des EORTC QLQ-C30 erfolgten für die Patienten der der hier relevanten Zulassungspopulation B – EAS. Alle randomisierten Patienten dieser Population wurden in die Analyse einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur Symptomatik nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab -Arm lag die Rücklaufquote bis einschließlich Woche 75 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann zu

Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ C30“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft

Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-LC13**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungen des EORTC QLQ-LC13 erfolgten für die Patienten der der hier relevanten Zulassungspopulation B – EAS. Alle randomisierten Patienten dieser Population wurden in die Analyse einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur Symptomatik nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-LC13 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab-Arm lag die Rücklaufquote bis einschliesslich Woche 75 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann ab Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ LC13“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung jedoch als hoch eingestuft

Endpunkt: Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertungen der EQ-5D VAS erfolgten für die Patienten der der hier relevanten Zulassungspopulation B – EAS. Alle randomisierten Patienten dieser Population wurden in die Analyse einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhanden Werten zur VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab-Arm lag die Rücklaufquote bis einschliesslich Woche 102 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann ab Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde

adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertungen des EORTC QLQ-C30 erfolgten für die Patienten der der hier relevanten Zulassungspopulation B – EAS. Alle randomisierten Patienten dieser Population wurden in die Analyse einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der Zulassungspopulation B – EAS die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten der Skalen des EORTC QLQ-C30 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Im Atezolizumab-Arm lag die Rücklaufquote bis Woche 75 bei über 70 %. Im Chemotherapie-Arm lag sie bis Woche 6 bei über 70 % und sank dann ab Woche 12 dauerhaft unter 70 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit - UE jeglichen Grades, Therapieabbruch aufgrund UE sowie AESI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Dies entspricht in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers der hier relevanten Zulassungspopulation B – SAS. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Time-to-Event-Analysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan vorsezifiziert. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definiert hierbei ein Event. Es handelt sich um eine geeignete statistische Methode. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei weitere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Damit hatten sowohl die Patienten, die UE berichteten, als auch die behandelnden Ärzte, welche die UE feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (106). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 25.0 kodiert (65). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfarzte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patienten der Zulassungspopulation B – SAS ein. Das SAS ist definiert als alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation B, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden in der Studienpublikation nur für die Gesamtpopulation berichtet. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für UE jeglichen Grades, Therapieabbruch aufgrund UE sowie AESI als hoch eingestuft

Endpunkt: Verträglichkeit – UE \geq Grad 3, UE Grad 3,4,5 sowie SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Dies entspricht in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers der hier relevanten Zulassungspopulation B – SAS. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Time-To-Event-Analysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan vorsezifiziert. Da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern vorliegen, sind die verwendeten Time-To-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definiert hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei weitere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Damit hatten sowohl die Patienten, die UE berichteten, als auch die behandelnden Ärzte, welche die UE feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (106). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 25.0 kodiert (65). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfarzte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patienten der Zulassungspopulation B – SAS ein. Das SAS ist definiert als alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation B, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden in der Studienpublikation nur für die Gesamtpopulation berichtet. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Für UE nach CTCAE-Grad 3, 4 und 5, \geq Grad 3 sowie SUE 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - 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:
