

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	77
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	99
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	102
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	107

4.3.1.3.1.3	Verträglichkeit – RCT	116
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	128
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	134
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	135
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	135
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	135
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	135
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	136
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	139
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	140
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	142
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	165
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	181
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	181
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	182
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	182
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	182
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	183
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	184
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	185
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	185
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	186
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	186
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	187
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	187
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	188
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	188
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	189
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	196
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	196
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	196
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	197
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	197
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	197

4.6 Referenzliste.....	199
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	210
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	220
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	226
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	227
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	389
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	454

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: Überblick über die im Dossier im Abschnitt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der RCT IMpower010, Zulassungspopulation.....	20
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	24
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC.....	26
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche	38
Tabelle 4-8: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IMpower010, Zulassungspopulation, in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patienten in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patienten in beiden Armen“	63
Tabelle 4-9: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests.....	67
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation.....	83
Tabelle 4-18: Überblick über die im Dossier im Abschnitt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der RCT IMpower010, Zulassungspopulation.....	92

Tabelle 4-19: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 und den Patienten deutscher Krebsregister ...	95
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-22: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben (OS)	102
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-24: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	104
Tabelle 4-25: Landmark-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-26: Operationalisierung vom Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	107
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-28: Ergebnisse für das Krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	110
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die ergänzende Sensitivitätsanalyse zum DFS aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	111
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die ergänzende Analyse zur DFS-Rate aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	112
Tabelle 4-31: Rezidive aus den DFS-Einzelkomponenten aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024.....	113
Tabelle 4-32: Dokumentierte Folgetherapien bezogen auf Patienten mit Rezidiv aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024.....	114
Tabelle 4-33: Erste dokumentierte systemische Folgetherapie bezogen auf Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben, aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024.	115
Tabelle 4-34: Operationalisierung von den Verträglichkeitsendpunkten	116
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF.....	120
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF	123
Tabelle 4-38: Zeitliche Entwicklung der AESI mit signifikanten Unterschieden zwischen beiden Behandlungsarmen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF	126

Tabelle 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in RCT IMpower010.....	129
Tabelle 4-40: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau	131
Tabelle 4-41: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation	132
Tabelle 4-42: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF	133
Tabelle 4-43: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit Pembrolizumab.....	136
Tabelle 4-45: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	136
Tabelle 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Pembrolizumab für indirekte Vergleiche	139
Tabelle 4-47: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche	141
Tabelle 4-48: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	142
Tabelle 4-49: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	144
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	147
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation.....	150
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT KEYNOTE 091 Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (6)	154
Tabelle 4-53: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 im Vergleich.....	159
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	162
Tabelle 4-55: Übersicht der dargestellten Datenschnitte und Nachbeobachtungszeiten der RCTs für indirekte Vergleiche	162
Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT für indirekte Vergleiche.....	164
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	166
Tabelle 4-59: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben	167

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche.....	168
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC	169
Tabelle 4-62: Indirekter Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab für den Endpunkt Gesamtüberleben, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC	170
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	172
Tabelle 4-64: Operationalisierung vom Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	172
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche	173
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC	174
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Krankheitsfreies Überleben aus RCT IMpower010 und KEYNOTE 091 für indirekte Vergleiche.....	176
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	177
Tabelle 4-69: Operationalisierung von den Verträglichkeitsendpunkten	177
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeitsendpunkte in RCT für indirekte Vergleiche.....	179
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC	180
Tabelle 4-72: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen.....	182
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	183
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	183
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	184
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	184
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	186
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	187
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	196
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower010 (GO29527)	389
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	445
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower010.....	455

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 091: übernommen aus (19)..... 463

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über die Analysepopulationen	50
Abbildung 2: Schematische Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Atezolizumab vs. Pembrolizumab (Studie IMpower010 und Studie KEYNOTE 091).....	71
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 4: Übersicht der Studienphasen in RCT IMpower010	88
Abbildung 5: Design der Studie IMpower010	89
Abbildung 6: Übersicht über die Analysepopulationen in RCT IMpower010	93
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024.....	105
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für das Krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024.....	111
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Pembrolizumab für indirekte Vergleiche.....	138
Abbildung 10: Vergleich des Studiendesigns der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091	149
Abbildung 11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	166
Abbildung 12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben.....	172
Abbildung 13: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, ITT-Population, Datenschnitt vom 21. Januar 2021	441
Abbildung 14: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021	442
Abbildung 15: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022	443
Abbildung 16: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024.....	444
Abbildung 17: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 091 (19).....	453

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
APaT	All Patients as Treated
ARR	Absolute Risikoreduktion
BICR	Blinded independent central review
BSC	Best supportive care
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ESMO	European Society for Medical Oncology
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
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzellen (Immune cells)

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
INV	Prüfärzt oder Prüfärztin (Investigator)
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSD	Merck Sharp & Dohme
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institut
n.e.	nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risiko Management Plan
RR	Relatives Risiko
SAF	Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TC	Tumorzellen (Tumor cells)
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Fragestellung

Für Atezolizumab erfolgte in diesem Anwendungsgebiet eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit Beschluss vom 05. Januar 2023. Für diese Zulassungspopulation bewertete der G-BA den Zusatznutzen auf Basis der besten verfügbaren Evidenz mit der multizentrischen randomisierten klinischen Phase III-Studie IMpower010 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Beobachtendes Abwarten (in der Studie umgesetzt mit Best supportive care (BSC)) mit einem Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828).

Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde in Erwartung des finalen Datenschnitts zum Krankheitsfreien Überleben bis zum 01. Oktober 2024 befristet. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie auf Basis der finalen Analyse des DFS sowie der zweiten Interimanalyse des Gesamtüberlebens zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024.

Seit dem Erstverfahren von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde Pembrolizumab als neue Modalität für die adjuvante Therapie des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zugelassen. In der pivotalen Studie KEYNOTE 091 wurde eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten (hier operationalisiert als verblindete Placebogabe im Kontrollarm) gezeigt und von der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatiert. In der aktuellen S3-Leitlinie wird neben Atezolizumab (Empfehlungsgrad A) auch eine Empfehlung für Pembrolizumab (Empfehlungsgrad B) ausgesprochen. Weiterhin werden beide Therapien im ESMO-MCBS (European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale) Score mit A bewertet. In Anbetracht zweier zugelassener und von den Leitlinien empfohlener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sieht Roche Beobachtendes Abwarten

als alleinige ZVT nicht mehr als adäquat an. Aus Sicht von Roche stellt Pembrolizumab neben Beobachtendem Abwarten eine zusätzliche ZVT dar.

Die Fragestellung für das vorliegende Nutzendossier nach Ablauf der Befristung lautet somit: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko (entspricht den Stadien II-IIIa nach UICC 7 oder IIA-IIIB(N2) nach Umkodierung auf UICC 8) nach kompletter Resektion und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur ZVT Beobachtendes Abwarten oder Pembrolizumab zu bewerten.

Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im zugelassenen adjuvanten 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. Bei der Recherche für Atezolizumab als Monotherapie zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz im zu bewertenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur ZVT Beobachtendes Abwarten mit der randomisierten, kontrollierten Studie IMpower010 (Evidenzstufe Ib) vorliegt.

Es wurden zusätzlich die Webseite des G-BA, das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durch zwei Personen unabhängig voneinander durchsucht, um mögliche zusätzliche Ergebnisse der bereits zuvor als relevant beurteilten Studie IMpower010 zu identifizieren.

Für dieses Anwendungsgebiet wird die Neubewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie nach Ablauf der vom G-BA festgelegten Befristung zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analysen sowie der zweiten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit wie bereits im Erstverfahren anhand der randomisierten kontrollierten Studie IMpower010 dargestellt und bewertet.

Da im Rahmen der Suche nach RCT zu Atezolizumab im Vergleich zur zusätzlichen ZVT Pembrolizumab keine geeigneten direkt vergleichenden Studien identifiziert worden sind, wurde eine Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Bei der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich wurde Beobachtendes Abwarten als zwingender

Brückenkompator festgelegt, da im relevanten Anwendungsgebiet von Atezolizumab mit der Studie IMpower010 lediglich eine RCT identifiziert worden ist, in welcher Atezolizumab mit Beobachtendem Abwarten verglichen wurde.

Zur Identifikation relevanter RCT für indirekte Vergleiche im Anwendungsgebiet wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, CENTRAL und EMBASE durchgeführt, sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov und 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. Im Rahmen der beschriebenen Suche nach indirekten Vergleichen wurde die RCT KEYNOTE 091 als relevant identifiziert. Weiterhin wurden die Webseite des G-BA, das Suchportal der EMA sowie AMIce nach bewertungsrelevanten Dokumenten durch zwei Personen unabhängig voneinander durchsucht, um mögliche zusätzliche Ergebnisse der bereits zuvor als relevant beurteilten Studie KEYNOTE 091 zu identifizieren.

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.

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv (definiert als Stadien II-IIIa nach UICC7) und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Beobachtendes Abwarten ^b oder Pembrolizumab	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

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

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

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Pembrolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Vergleichstherapie	E3	Beobachtendes Abwarten	A3	Andere Interventionen

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patienten-relevanten 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: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, bzw. nach EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, 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 ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, verfügbar sind.				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienberichte (CSR, Clinical study report), vorherigen Nutzenbewertungen, Vollpublikationen sowie weiterer Analysen der identifizierten Studien IMpower010 sowie KEYNOTE 091 entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA.

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

Die Ergebnisse zu den in den Studien 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 relevanten Teilpopulationen/Patientenkollektive der IMpower010 und KEYNOTE 091 wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Im Dossier nach Ablauf der Befristung wird der aktuelle Datenschnitt der Studie IMpower010 vom 26. Januar 2024 basierend auf der finalen DFS-Analyse sowie der zweiten Interimsanalyse zum OS dargestellt. Die Datenschnitte vom 21. Januar 2021 (Zulassungsdatschnitt) und vom 18. April 2022 (2. Datenschnitt) werden ergänzend dargestellt.

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab wurde die RCT IMpower010, sowie die Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte, Phase-III-Studie KEYNOTE 091 im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleiches herangezogen.

Studiendesign und Studienpopulation

IMpower010

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

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

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease-free survival). Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung am 21. Januar 2021 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als Zulassungsdatenschnitt). Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Gesamtüberleben. Entsprechend der Angaben im Protokoll, wurde zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse zum DFS eine explorative Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das Gesamtüberleben wurde gemäß Fallzahlplanung am 18. April 2022 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als zweiter Datenschnitt). Der präspezifizierte und als finale Analyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung am 26. Januar 2024 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als aktueller Datenschnitt). Die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wurde gemäß Protokoll zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse am 26. Januar 2024 durchgeführt.

Tabelle 4-3: Überblick über die im Dossier im Abschnitt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der RCT IMpower010, Zulassungspopulation

Studie	Endpunkte		
	Krankheitsfreies Überleben	Gesamtüberleben	Verträglichkeitsendpunkte*
IMpower010	21.01.2021	21.01.2021	21.01.2021**
		18.04.2022	18.04.2022**
	26.01.2024	26.01.2024	26.01.2024
*Zulassungspopulation-SAF **dargestellt im separaten Anhang 4-G1 Fett dargestellte Datenschnitte sind nutzenbewertungsrelevant, nicht fett dargestellte Datenschnitte werden im Dossier ergänzend dargestellt. DFS wurde nicht für den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 ausgewertet, da die geplante Eventzahl für die finale DFS-Analyse zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht wurde.			

Die Bewertung des Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten und gegenüber der zusätzlichen ZVT Pembrolizumab erfolgt basierend auf dem aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024 für alle Endpunkte.

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier zur Studie IMpower010 berichtet:

Im Rahmen der Zulassung wurde die Analysepopulation eingeschränkt.

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

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

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

Die Zulassungspopulation(-SAF) der IMpower010 wird zur Ableitung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten herangezogen und ist ebenfalls das relevante Patientenkollektiv, welches für den indirekten Vergleich gegen Pembrolizumab herangezogen wird.

KEYNOTE 091

Die Studie KEYNOTE 091 ist eine dreifach-verblindete, Placebo-kontrollierte, randomisierte und multizentrisch internationale Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Primäres Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten (operationalisiert als verblindete Placebogabe im Kontrollarm) bei Patienten mit NSCLC im Stadium IB (T2a \geq 4 cm)-III A (UICC 7). Die Teilnehmer der Studie mussten sich vor Studienbeginn einer vollständigen chirurgischen Resektion ihres NSCLC unterzogen haben.

In der Randomisierungsphase wurden 1.178 Patienten in insgesamt 182 Zentren in 29 Ländern randomisiert (siehe 4.3.2.1.2.1). Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Pembrolizumab- (n = 590) bzw. den Kontrollarm (n = 588). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. III A), adjuvante Chemotherapie (keine adjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie), PD-L1-Status

(negativ [Tumor Proportion Score, TPS = 0 %] vs. schwach positiv [TPS = 1-49 %] vs. stark positiv [TPS \geq 50 %]) und Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien). Die erste Visite des ersten Patienten fand am 10. November 2015 statt und der letzte Patient wurde am 6. Mai 2020 randomisiert.

Die Ergebnisse von Pembrolizumab im Nutzendossier vom 19.04.2024 stützen sich auf die Analysen zum zulassungsbegründendem Datenschnitt (Interimanalyse 3) vom **24. Januar 2023** der KEYNOTE 091. Dies entspricht dem Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse und dem in der Nutzenbewertung als relevant eingestuftem Datenschnitt. Dieser wird folglich auch als relevanter Datenschnitt für den indirekten Vergleich herangezogen (zu weiteren nicht berücksichtigten Datenschnitten siehe Tabelle 4-49).

Folgende Analysepopulationen wurden im Nutzendossier für Pembrolizumab zur Studie KEYNOTE 091 berichtet:

Im Rahmen der Zulassung wurde die Analysepopulation eingeschränkt.

Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhielten als auch Patienten, die eine solche nicht erhielten. Basierend auf der Zulassung wurde die Studienpopulation für das Nutzendossier zu Pembrolizumab eingeschränkt auf die Teilpopulation der Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhielten (Pembrolizumab [N = 506]; Kontrollarm [N = 504]). Diese wird im Folgenden als Zulassungspopulation bezeichnet.

Die Datenanalyse bezüglich der Endpunkte zur Wirksamkeit erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Die All Patients as Treated (APaT)-Population wurde als die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit definiert und umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Folgende Subgruppe der Zulassungspopulation von Pembrolizumab wird im vorliegenden Nutzendossier für Atezolizumab für den indirekten Vergleich herangezogen:

Für den indirekten Vergleich wird die Subgruppe mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC aus dem Nutzendossier von Pembrolizumab herangezogen (Pembrolizumab [N = 143]; Kontrollarm [N = 141]). Diese Subgruppe wird im Folgenden als das relevante Patientenkollektiv mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC für den indirekten Vergleich bezeichnet.

Vergleichbarkeit der Studien

Die beiden Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 weisen ein annähernd identisches Studiendesign auf. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind überwiegend vergleichbar.

Für den indirekten Vergleich wurden nur Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie berücksichtigt, entsprechend der Zulassungspopulation von Atezolizumab. In der Studie KEYNOTE 091 liegen Auswertungen für Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC nur als Subgruppenanalysen vor.

Dieses Patientenkollektiv beinhaltet abweichend von der Zulassungspopulation von Atezolizumab auch Patienten im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen und ALK-Fusionen. Dadurch ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auszuschliessen. Subgruppen-Analysen zu Patienten im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen aus dem Nutzendossier von Pembrolizumab zeigen, dass diese Patienten stärker von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren, als Patienten in anderen Stadien bzw. ohne bestätigte EGFR-Mutationen. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs ergäbe sich demnach zugunsten von Pembrolizumab. Die Anzahl an Patienten mit ALK-Fusion im relevanten Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 ist zu vernachlässigen.

Die als Näherung an das für den indirekten Vergleich herangezogene Patientenkollektiv betrachtete Patientenpopulation der KEYNOTE 091 mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (ohne Eingrenzung auf platinbasierte Chemotherapie) aus der Publikation von O'Brien et al. 2022 zeigt keine wesentlichen Unterschiede in den beschriebenen Baseline- und Krankheitscharakteristika im Vergleich zur Zulassungspopulation von Atezolizumab. Gleiches gilt für die Baseline- und Krankheitscharakteristika der Zulassungspopulation von Pembrolizumab.

Die Kontrollarme der Studien IMpower010 (BSC) sowie KEYNOTE 091 (Placebo) sind so umgesetzt, dass Patienten eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven erhalten. Laut IQWiG und G-BA entspricht der jeweilige Kontrollarm der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Damit ist die Voraussetzung eines einheitlichen Brückenkomparators hinreichend erfüllt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben sind Operationalisierung und Zeitpunkte der Datenerhebung in der IMpower010 und der KEYNOTE 091 vergleichbar. Für diese Endpunkte wird daher ein indirekter Vergleich durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Verträglichkeit in der Studie KEYNOTE 091 kann zur Verträglichkeit kein indirekter Vergleich mit der Studie IMpower010 durchgeführt werden. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit werden nur deskriptiv gegenübergestellt.

Bei den für den indirekten Vergleich herangezogenen Datenschnitten handelt es sich in beiden Studien um den finalen und für die Nutzenbewertung herangezogenen DFS-Datenschnitt.

Zusammenfassend sind die beiden Studien, die herangezogenen Patientenkollektive und Datenschnitte sowie die Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben damit insgesamt hinreichend vergleichbar, um einen validen indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab durchführen zu können.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Im Folgenden werden sowohl die Ergebnisse der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 anhand der Analysen des aktuellen Datenschnitts vom 26. Januar 2024 zu patientenrelevanten Endpunkten, als auch die Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab zusammengefasst dargestellt.

Direkter Vergleich von Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten

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

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Beobachtendes Abwarten n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^b
Mortalität			
Gesamtüberleben (26.01.2024)	22/106 (20,8) n.e. [n.e.; n.e.]	41/103 (39,8) 87,1 [72,0; n.e.]	HR^a: 0,47 [0,28; 0,80]; 0,0046
Gesamtüberleben (18.04.2022)	15/106 (14,2) n.e. [n.e.; n.e.]	30/103 (29,1) n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,45 [0,24; 0,85]; 0,0116
Gesamtüberleben (21.01.2021)	10/106 (9,4) n.e. [n.e.; n.e.]	24/103 (23,3) n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,39 [0,18; 0,82]; 0,0100
Morbidität			
DFS (26.01.2024)	34/106 (32,1) n.e. [n.e.; n.e.]	55/103 (53,4) 42,9 [32,0; n.e.]	HR^a: 0,52 [0,33; 0,80]; 0,0026
DFS (21.01.2021)	24/106 (22,6) n.e. [n.e.; n.e.]	45/103 (43,7) 37,3 [30,1; n.e.]	HR ^a : 0,49 [0,29; 0,81]; 0,0045
<i>Ergänzende Analysen zum DFS (siehe auch 4.3.1.3.1.2.1) (aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024)</i>			
DFS-Rate (inkl. Tod)	34/106 (32,1)	55/103 (53,4)	RR ^c : 0,61 [0,44; 0,84]; 0,0023
Fernrezidiv	11/106 (10,4)	28/103 (27,2)	-
BICR-DFS	34/101 (33,7) n.e. [68,5; n.e.]	51/96 (53,1) 48,2 [30,2; n.e.]	HR ^a : 0,57 [0,36; 0,89]; 0,0130

IMpower010 Dimension/Endpunkt	Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Beobachtendes Abwarten n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]:	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^b
Verträglichkeit*			
<i>Generelle Verträglichkeit (aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024)</i>			
Patienten mit UE	99/104 (95,2)	71/101 (70,3)	HR ^c : 2,46 [1,80; 3,37]; < 0,0001
Patienten mit UE Grad \geq 3	21/104 (20,2)	11/101 (10,9)	HR ^c : 1,98 [0,95; 4,10]; 0,0624
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	20/104 (19,2)	9/101 (8,9)	HR ^c : 2,28 [1,04; 5,01]; 0,0346
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	4/104 (3,8)	3/101 (3,0)	HR ^c : 1,37 [0,31; 6,13]; 0,6784
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	0/104 (0)	0/101 (0)	n.b.
Patienten mit SUE	16/104 (15,4)	4/101 (4,0)	HR ^c : 4,15 [1,39; 12,42]; 0,0057
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	20/104 (19,2)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.]; < 0,0001
<i>Spezifische Verträglichkeit (aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024)</i>			
Immunvermittelte Hepatitis	14/104 (13,5)	5/101 (5,0)	HR ^c : 2,87 [1,03; 7,97]; 0,0342
Immunvermittelte Hypothyreose	16/104 (15,4)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.]; < 0,0001
Immunvermittelte Pneumonitis	6/104 (5,8)	0/101 (0)	HR ^c : n.b. [0; n.b.]; 0,0149
Immunvermittelter Ausschlag	19/104 (18,3)	1/101 (1,0)	HR ^c : 20,54 [2,75; 153,44]; < 0,0001
Bei weiteren aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, siehe dazu auch 4.3.1.3.1.3.2.			
*Zulassungspopulation-SAF a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium b: Log-Rank-Test c: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium d: Wald-Test e: Unstratifizierte Analyse n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht.			

Subgruppenanalysen Es traten keine positiven Interaktionstests im Rahmen der Subgruppenanalysen zur IMpower010 auf. Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Indirekter Vergleich von Atezolizumab vs. Pembrolizumab

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC

Dimension/Endpunkt	IMpower010 Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	KEYNOTE 091 Pembrolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekter Vergleich Atezolizumab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI]
Datenschnitt	26.01.2024	24.01.2023	
Mortalität			
OS	22/106 (20,8) n.e. [n.e.; n.e.] 0,47 [0,28; 0,80] ^a 0,0046 ^b	29/143 (20,3) n.e. [n.e.; n.e.] 0,93 [0,55; 1,57] ^c ; 0,788 ^d	0,51 [0,24; 1,06]
Morbidität			
DFS	34/106 (32,1) n.e. [n.e.; n.e.] 0,52 [0,33; 0,80] ^a 0,0026 ^b	57/143 (39,9) 67,0 [44,3; n.e.] 0,83 [0,57; 1,19] ^c ; 0,308 ^d	0,63 [0,35; 1,11]
Deskriptive Gegenüberstellung			
Verträglichkeit*			
Patienten mit UE	99/104 (95,2)	135/139 (97,1)	-
Patienten mit UE Grad ≥ 3	21/104 (20,2)	54/139 (38,8)	-
Patienten mit SUE	16/104 (15,4)	49/139 (35,3)	-
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	20/104 (19,2)	36/139 (25,9)	-

Dimension/Endpunkt	IMpower010 Atezolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	KEYNOTE 091 Pembrolizumab n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI] HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekter Vergleich Atezolizumab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI]
Datenschnitt	26.01.2024	24.01.2023	
<p>* Die Ergebnisse zur Verträglichkeit können aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethodik der Studien nur deskriptiv gegenübergestellt werden. Zulassungspopulation-SAF für die Studie IMpower010 und APaT-Population für die Studie KEYNOTE 091</p> <p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Die Subgruppen-Analyse basiert auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (<1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher).</p> <p>d: Wald-Test</p>			

Subgruppenanalysen

Im Rahmen des indirekten Vergleichs mit Pembrolizumab konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Subgruppenanalysen für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 für den indirekten Vergleich vorlagen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten mit einem NSCLC in den frühen Stadien II-IIIa (nach UICC 7) haben einen kurativen Therapieanspruch, insbesondere nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors. Da jedoch nach der vollständigen operativen Resektion, insbesondere ab dem postoperativen Stadium II, weiterhin ein hohes Rezidivrisiko vorliegt, besteht zusätzlich die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Es treten bei fast der Hälfte der Patienten innerhalb von drei Jahren Rezidive auf. Kommt es zu einem Rezidiv nach adjuvanter Therapie, so ist der erste Heilversuch gescheitert. Der Patient muss sich weiteren belastenden Folgetherapien unterziehen und die Chance auf Heilung sinkt deutlich. Die Überlebensprognose verschlechtert sich ebenso.

Die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bietet die Möglichkeit, verbleibende Tumorzellen nach Operation und Chemotherapie durch eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern. Mit der randomisierten kontrollierten multizentrisch internationalen Phase III-Zulassungsstudie IMpower010 wurden die beobachteten Therapiefortschritte der Krebsimmuntherapie aus den fortgeschrittenen Stadien des NSCLC auch in die frühen Stadien gebracht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung wird der Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten anhand des aktuellen Datenschnitt der Studie IMpower010 dargestellt. Der Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab wird anhand des indirekten Vergleichs (auf Basis der IMpower010 und KEYNOTE 091 Studien) dargestellt.

Für die Studie IMpower010 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Insgesamt erlaubt die Studie IMpower010 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen von Atezolizumab mittels direktem Vergleich gegenüber Beobachtendem Abwarten ableiten.

Für die Studie KEYNOTE 091 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des relevanten Patientenkollektivs für den indirekten Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Die Prüfung der Voraussetzungen der Studien und der verwendeten Methoden des indirekten Vergleichs gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der Durchführbarkeit des indirekten Vergleichs zu zweifeln und ist damit hinreichend für die Kategorie **Anhaltspunkt** bei der Ergebnissicherheit.

Im Folgenden wird das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtenden Abwarten und Pembrolizumab für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Sterberisiko wurde unter Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten um 53 % reduziert.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen einen deutlichen Vorteil von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p = 0,0046) und bestätigen die bereits zu früheren Datenschnitten beobachteten medizinisch hoch relevanten Unterschiede. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits früh und konstant. Das mediane Überleben betrug im Kontrollarm 87,1 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht und liegt somit über 87,1 Monaten.

Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab zeigt Atezolizumab ebenso eine Reduktion des Sterberisikos um nahezu die Hälfte (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,24; 1,06]).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für Atezolizumab

- ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Beobachtendem Abwarten und

- ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Pembrolizumab

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde unter Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 48 % gesenkt.

Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen deutlichen Vorteil von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,80]; $p = 0,0026$) und bestätigen den bereits zum früheren Datenschnitt beobachteten medizinisch hoch relevanten Unterschied. Das mediane Krankheitsfreie Überleben betrug im Kontrollarm 42,9 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht und liegt somit über 42,9 Monaten. Das mittels BICR bewertete DFS als Sensitivitätsanalyse bestätigt den medizinisch hoch relevanten Vorteil für Patienten im Atezolizumab-Arm.

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass weniger Patienten im Atezolizumab-Arm ein DFS-Ereignis erleiden als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; $p = 0,0023$). Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese sind unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert.

Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab zeigt Atezolizumab ebenso eine Reduktion des Rezidivrisikos, hier um 37 % (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,35; 1,11]).

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich für Atezolizumab

- ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Beobachtendem Abwarten und
- ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Pembrolizumab

Verträglichkeit

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

Die Gabe von Atezolizumab führte zu einem signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten von UE Grad 3 sowie SUE zugunsten des Kontrollarms. Bei den schwerwiegenden UE zeigte sich ausschließlich ein signifikanter Unterschied bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE

und SUE reversibel. Da die Patienten im Kontrollarm keine aktive Studienmedikation erhielten, zeigte sich eine höhere Abbruchrate im Atezolizumab-Arm.

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

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Verträglichkeit für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 kann zur Verträglichkeit kein indirekter Vergleich mit der Zulassungspopulation der IMpower010 durchgeführt werden. Die deskriptive Gegenüberstellung der aufgetretenen Ereignisse zeigt, dass zu allen Hauptkategorien weniger unerwünschte Ereignisse unter Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab auftraten. Dies ist besonders ausgeprägt bei den schweren und schwerwiegenden UE. Zudem treten unter Pembrolizumab mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

In der isolierten Betrachtung der Verträglichkeitsdaten der Studie IMpower010 zeigt sich ein **Nachteil** von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. **Insgesamt überwiegen die deutlichen Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab den möglichen erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignissen bei Weitem.**

Die deskriptive Gegenüberstellung der Verträglichkeit zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab lässt keine Ableitung zum Zusatznutzen zu.

GESAMTFAZIT

Seit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab am 07.06.2022 für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie steht diesen Patienten eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Atezolizumab verstärkt die Hoffnung auf Heilung: Das Auftreten von Rezidiven, insbesondere von Fernrezidiven, wird verhindert und das Gesamtüberleben verlängert. Die pivotale Studie IMpower010 erlaubt als kontrollierte, randomisierte, klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.

Die hier präsentierten Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt bestätigen die bereits im Erstverfahren berichteten erheblichen Vorteile von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten.

In der Studie IMpower010 zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben:

- Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde unter Atezolizumab nahezu halbiert
- Die gefürchteten Fernrezidive waren unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert

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

Der Vorteil im Krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort:

- Unter Atezolizumab wurde das Sterberisiko mehr als halbiert

Unter Atezolizumab verstarben halb so viele Patienten wie im Kontrollarm. Der aktuelle Datenschnitt zeigt eine deutliche und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven und unterstreicht die Belastbarkeit der Ergebnisse. Mit Atezolizumab konnte bereits in den vorherigen Datenschnitten eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem bisherigen Standard Beobachtendem Abwarten gezeigt werden. Dieser bereits berichtete erhebliche Vorteil konnte auch zum aktuellen Datenschnitt bestätigt werden.

Da Atezolizumab in der Studie IMpower010 mit einer observativen Therapie verglichen wurde, traten im Interventionsarm erwartungsgemäß häufiger UE auf als im Kontrollarm. Die aufgetretenen UE entsprechen dabei dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Die aufgetretenen UE waren mehrheitlich reversibel und gut behandelbar. Der Nachteil in der Verträglichkeit stellt die positiven Effekte hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung des Gesamtüberlebens insgesamt nicht infrage. Dies zeigen auch die einheitlichen Therapieempfehlungen in nationalen wie internationalen Leitlinien, die eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab (höchster Empfehlungsgrad) auf Grundlage der Studienergebnisse der IMpower010 für Patienten im Anwendungsgebiet empfehlen (S3-Leitlinie, NCCN, Onkopedia-Leitlinie und ESMO [MCBS Score A]). In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

Die neuen Daten sind insgesamt konsistent mit den zuvor berichteten Ergebnissen. Sie zeigen bei einer mittlerweile fünfjährigen Nachbeobachtung im resektablen NSCLC eine medizinisch hochrelevante Vermeidung von Rezidiven und eine Halbierung des Sterberisikos.

Im indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab zeigt sich ebenso eine Reduktion des Rezidivrisikos um mehr als ein Drittel und eine Reduktion des Sterberisiko um nahezu die Hälfte. Die deskriptive Gegenüberstellung der aufgetretenen Ereignisse zeigt, dass weniger unerwünschte Ereignisse unter Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab auftraten.

In der Gesamtschau zeigt sich für Atezolizumab

- **ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Beobachtendem Abwarten und**
- **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab**

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1, 2). Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-III A (nach UICC 7).

Für Atezolizumab erfolgte in diesem Anwendungsgebiet eine Nutzenbewertung durch den G-BA mit Beschluss vom 05. Januar 2023 (3, 4). Für diese Zulassungspopulation bewertete der G-BA den Zusatznutzen auf Basis der besten verfügbaren Evidenz mit der multizentrischen randomisierten klinischen Phase III-Studie IMpower010 gegenüber der ZVT Beobachtendem Abwarten (in der Studie umgesetzt mit BSC) mit einem Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen“ (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828).

Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde in Erwartung des finalen Datenschnitts zum Krankheitsfreien Überleben zum 01. Oktober 2024 befristet (5). Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab zur adjuvanten Behandlung von

erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie auf Basis der finalen Analyse des DFS sowie der zweiten Interimanalyse des Gesamtüberlebens zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024.

Seit der primären Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde Pembrolizumab als neue Modalität für die adjuvante Therapie des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zugelassen. In der pivotalen Studie KEYNOTE 091 wurde eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten (hier operationalisiert als verblindete Placebogabe im Kontrollarm) gezeigt und von der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatiert (6, 7). In der aktuellen S3-Leitlinie wird neben Atezolizumab (Empfehlungsgrad A) auch eine Empfehlung für Pembrolizumab (Empfehlungsgrad B) ausgesprochen (8). Weiterhin werden beide Therapien im ESMO-MCBS Score mit A bewertet (9). In Anbetracht zweier zugelassener und von den Leitlinien empfohlener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sieht Roche Beobachtendes Abwarten als alleinige ZVT nicht mehr als adäquat an. Aus Sicht von Roche stellt Pembrolizumab neben Beobachtendem Abwarten eine zusätzliche ZVT dar.

Die Fragestellung für das vorliegende Nutzendossier nach Ablauf der Befristung lautet somit: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko (entspricht den Stadien II-IIIa nach UICC 7 oder IIA-IIIB(N2) nach Umkodierung auf UICC 8) nach kompletter Resektion und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur ZVT Beobachtendes Abwarten oder Pembrolizumab zu bewerten. Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

Patientenpopulation

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

Intervention

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Am 23.04.2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2020-B-042) (10). In diesem Gespräch wurde vom G-BA anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) (11) bei erwachsenen Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadium II-IIIa nach adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie folgende ZVT festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten.

Diese ZVT wurden im Rahmen des Beschlusses der Nutzenbewertung bestätigt (4). Seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA und dem Beschluss der Nutzenbewertung wurde die Monotherapie mit Pembrolizumab als neue Therapieoption zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen (12). Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab beschränkt sich auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der

Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben und ist somit von der Zulassung von Pembrolizumab abgedeckt.

Damit ergibt sich aus Sicht von Roche die folgende Ergänzung der ZVT:

- Beobachtendes Abwarten oder Pembrolizumab.

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 (11, 13, 14):

- 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 (15) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO) (11).

Publikationstyp

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

Sprache

Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Studiendauer

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

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv (definiert als Stadien II-IIIa nach UICC7) und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Atezolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Beobachtendes Abwarten ^b oder Pembrolizumab	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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
<p>a: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, verfügbar sind.</p> <p>b: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA (10).</p>				

Da im Rahmen der Suche nach RCT zu Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab keine geeigneten direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wurde eine Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Bei der Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich wurde Beobachtendes Abwarten als zwingender Brückenkomparator festgelegt, da im relevanten Anwendungsgebiet von Atezolizumab mit der Studie IMpower010 lediglich eine RCT identifiziert worden ist, in welcher Atezolizumab mit Beobachtendem Abwarten verglichen wurde.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Pembrolizumab Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Atezolizumab
Vergleichstherapie	E3	Beobachtendes Abwarten	A3	Andere Interventionen

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
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: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, bzw. nach EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, 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 ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, verfügbar sind.				

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 ProQuest Dialog® abgefragt,

die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Ein Update der Suchen erfolgte in allen drei Datenbanken am 12.08.2024.

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

Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt (16). Weitere Einschränkungen (z. B. Sprache, Datum) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

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

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit Pembrolizumab wurde am 19.08.2024 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank CENTRAL 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.

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 (16). Weitere Einschränkungen (z. B. Sprache, Datum) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A2 dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT 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/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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 und EU-CTR. Auf eine Suche über das ICTRP Search Portal wurde nach Veröffentlichung des IQWiG Arbeitspapiers: „Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal“, verzichtet (17, 18). 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 IMpower010 gesucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Am 31.08.2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 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 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 Arbeitspapiers: „Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal“, verzichtet (17, 18). 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.

Das Suchportal der EMA wurde am 19.08.2024 mittels der „Advanced search“ nach Pembrolizumab 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 KEYNOTE 091 gesucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

Am 31.08.2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 19.08.2024 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen von Pembrolizumab in den Feldern ‚Arzneimittelname‘, ‚Stoffname‘, ‚Indikation (ATC-Code)‘ und ‚Zul. -Nr/Reg.-Nr‘ durchsucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen 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 13.08.2024 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie IMpower010 durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Webseite des G-BA wurde am 13.08.2024 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie KEYNOTE 091 durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Duplikate bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C1 (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 IMpower010 erfolgte anhand der Studienprotokolle, des SAP und des klinischen Studienberichts in zwei Schritten: Extraktion

bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Person
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie KEYNOTE 091 und deren Endpunkte wurde basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem relevanten Modul 4 ohne Wertung übernommen (19).

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-

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.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie IMpower010 erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Hierfür wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt (siehe Anhang 4-E). Auf Basis der Angaben in Studienprotokoll, Analyseplan, Studienberichte 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).

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 091 wurde aus dem Nutzdendossier von Pembrolizumab übernommen und in die dafür vorgesehenen Tabellen und Anhänge des vorliegenden Dossiers übertragen (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)

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

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

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

Populationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Studie IMpower010 definiert, die als relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Die Analysepopulationen für die Studie mit Pembrolizumab für den indirekten Vergleich werden im Abschnitt 4.3.2.1.2 beschrieben.

Folgende Analysepopulationen wurden im Protokoll definiert:

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

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

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

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

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Im Rahmen der Zulassung wurde die Analysepopulation eingeschränkt.

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

Diese Population wird als **Zulassungspopulation** bezeichnet und wird als relevante Population für die Ergebnisdarstellung bei der Wirksamkeit im Dossier herangezogen. Die Datenanalyse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem

bei der Randomisierung vom IxRS zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

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

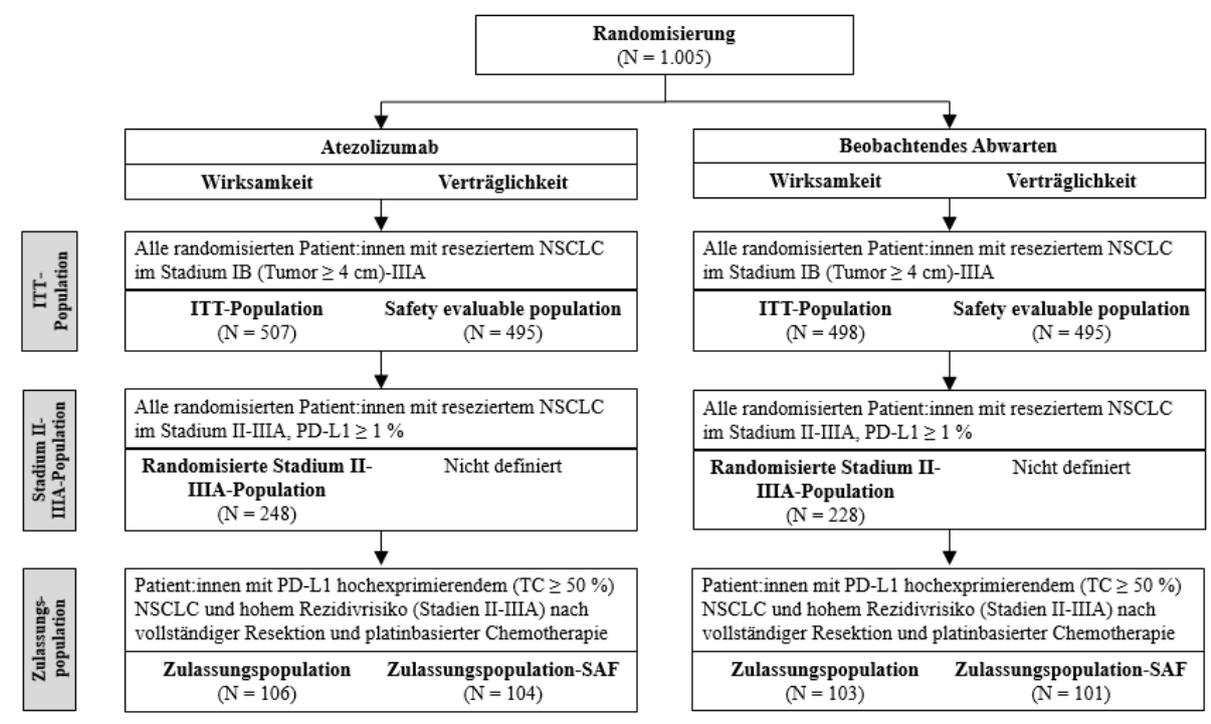


Abbildung 1: Übersicht über die Analysepopulationen

Patientencharakteristika

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

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

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

2) Krankheitscharakteristika

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

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

Patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Krankheitsfreie Überleben (DFS). Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 193 DFS-Ereignissen (geplant 190) in der Population von Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 1\%$ der Tumorzellen am Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 vollzogen. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Gesamtüberleben. Entsprechend der Angaben im Protokoll, wurde zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse zum DFS eine explorative Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das Gesamtüberleben wurde gemäß Fallzahlplanung bei 251 Todesfällen (geplant 254) in der ITT-Population am 18. April 2022 (zweiter Datenschnitt) vollzogen. Der präspezifizierte und als finale Analyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 240 DFS-Ereignissen (geplant 237) in der Population von Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 1\%$ der Tumorzellen am 26. Januar 2024 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als aktueller Datenschnitt). Die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wurde gemäß Protokoll zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse am 26. Januar 2024 durchgeführt. Zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse und zweiten Interimsanalyse zum OS waren 316 OS-Ereignisse in der ITT-Population eingetroffen.

Die Verträglichkeitsendpunkte der Studie IMpower010 wurden sowohl für den Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021, zum zweiten Datenschnitt vom 18. April 2022 als auch zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024 ausgewertet.

Die Bewertung des Zusatznutzen erfolgt basierend auf dem aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024 für alle 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 (11).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten im Abschnitt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel berichtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Krankheitsfreies Überleben (DFS)

- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Spezifische Verträglichkeit

Die relevanten Endpunkte für den indirekten Vergleich werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.1 beschrieben.

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]) (20, 21). Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen. Eine Verlängerung des Lebens der Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie des NSCLC. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieses Endpunkts führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird (20–22). Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer (HR, Hazard Ratio) als auch das mediane Überleben in Monaten dargestellt.

Morbidität: Krankheitsfreies Überleben

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

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

Sowohl der G-BA als auch die EMA stufen, ausgehend von einem kurativen Therapieansatz in einer adjuvanten Therapiesituation, das Auftreten von Rezidiven als grundsätzlich patientenrelevant ein (10, 21). In mehreren bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde durch den G-BA und das IQWiG die hohe Relevanz von Rezidiven bei der Behandlung früher Tumorerkrankungen bestätigt (23–30).

Das DFS zeigt speziell bei adjuvanten Tumorthapien als patientenrelevanter Endpunkt eine hohe Sensitivität für den Behandlungseffekt, da der kombinierte Endpunkt DFS neben dem Gesamtüberleben zusätzlich krankheitsbedingte Ereignisse wie lokale Rezidive, regionale Rezidive (Befall von regionalen Lymphknoten), Fernmetastasen sowie ein neues primäres

NSCLC abbildet (29–31). Daher werden neben der Auswertung des kombinierten Gesamtpunkts DFS sowie der jeweiligen DFS-Einzelkomponenten „Rezidiv“, „neues primäres NSCLC“ und „Tod ohne Rezidiv“ auch die Art der aufgetretenen Rezidive deskriptiv dargestellt.

Verträglichkeit

UE sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 23.1) kodiert (32). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0 (33), 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 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 ergänzenden Auswertungen der Verträglichkeit nach Systemorganklasse (SOC, System organ class)/Preferred Term (PT) finden sich im separaten Anhang 4-G1 und 4-G2.

Die spezifische Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit UE von besonderem Interesse (Adverse event of special interest, AESI)

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (34). Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz essenziell ist.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Dieser Abschnitt bezieht sich ausschließlich auf die statistischen Analysen der Studie IMpower010. Informationen zu den statistischen Analysen der Studie KEYNOTE 091 sind in Abschnitt 4.2.5.6 zum indirekten Vergleich zu finden.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Geschlecht (männlich, weiblich), Krankheitsstadium (II, IIIA) und Tumorhistologie (platteneithelial, nicht-platteneithelial) in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Aufgrund der Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten, mit hohem Rezidivrisiko (definiert als Stadien II-III A nach UICC 7) deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen entfällt der PD-L1-Expressionsstatus und beim Krankheitsstadium das Stadium IB als Stratifikationsfaktor. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts werden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich werden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den 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.

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 (15). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben.

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

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

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

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

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

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

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

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens 10 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 Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

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

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

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.

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

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse in der Studie IMpower010 für die Zulassungspopulation wurden Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Für die Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

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

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

Die BICR-Analysepopulation umfasst alle Patienten, für die Bildgebungsdaten bis zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024 verfügbar waren und deren Bewertungen des Krankheitsstatus durch BICR vor der geplanten Analyse abgeschlossen waren. Nur Patienten mit vollständigen BICR-Daten, für die alle Bildgebungsdaten vollständig vorlagen, wurden in die Analyse einbezogen (94,3 % der Zulassungspopulation).

Für das vorliegende Dossier wurden folgende weitere Bewertungen für den Endpunkte DFS als ergänzende Analysen durchgeführt (zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-26): Neben den Ergebnissen des kombinierten Endpunktes (TTE-Analyse) werden auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten ‚Zeit bis zum DFS-Rezidiv‘ und ‚Zeit bis zum Tod jedweder Ursache‘ dargestellt (siehe separater Anhang 4-G1 und G2). Außerdem wird die Ereignisrate des

kombinierten Endpunktes DFS (DFS-Rate) dargestellt und es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Art der Rezidive.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen der Studie IMpower010 definiert, die als relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Im Rahmen des indirekten Vergleichs mit Pembrolizumab können keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Subgruppenanalysen für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 für den indirekten Vergleich vorliegen.

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

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen im Abschnitt „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die Zulassungspopulation bzw. Zulassungspopulation-SAF für die Verträglichkeitsendpunkte, und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte (siehe Tabelle 4-39). Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit beziehen sich auf alle UE, UE der NCI CTCAE-Grade 3, 4 und 5, Grad ≥ 3 , SUE sowie zum Therapieabbruch aufgrund von UE.

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

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

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

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

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

- Alter bei Randomisierung⁹ (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht per eCRF (männlich, weiblich; Stratifizierungsfaktor)
- Geografische Region (Europa und Naher Osten, Asien-Pazifik [inkl. Australien], Nordamerika)
- Krankheitsstadium per eCRF (IIA, IIB, IIIA; Stratifizierungsfaktor)
- Ethnizität (kaukasisch, asiatisch, andere, unbekannt)
- Chemotherapieregime vor Randomisierung (Cisplatin/Vinorelbin, Cisplatin/Docetaxel, Cisplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Pemetrexed)
- Tumorhistologie per eCRF (plattenepithelial, nicht-plattenepithelial; Stratifizierungsfaktor)
- Raucherstatus (niemals, aktuell, ehemalig)
- ECOG-PS bei Randomisierung⁹ (0, 1 und 2 kombiniert)
- Lymphknotenbefall (N0, N1, N2)

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

SGB V Subgruppen

Alter bei Randomisierung

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 65 Jahren. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung älterer Patienten (35, 36), insbesondere da das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC in Deutschland im Jahr 2016 70 Jahre für männliche und 69 Jahre für weibliche Patienten mit NSCLC betrug (37). Auch nimmt der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation zu und ältere Patienten haben aufgrund ihrer Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikationen und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen ein höheres Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die in jüngeren Patientengruppen nicht oder in anderer Häufigkeit beobachtet werden. Für den Faktor Alter wird die Subgruppe mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „< 65 Jahre“ und „≥ 65 Jahre“. „Bei Randomisierung“ ist definiert als der letzte vorliegende

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

Messwert vor Beginn der Behandlung in der Randomisierungsphase. Alter ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS. Auch nach SGB V stellt diese Altersunterscheidung einen relevanten Subgruppenfaktor im Hinblick auf den Aspekt Verträglichkeit dar (14).

Geschlecht per eCRF

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht „männlich“ oder „weiblich“ und stellt einen präspezifizierten Stratifizierungsfaktor dar. Für Patienten mit NSCLC kann aus demografischen Daten seit Ende der 1990er Jahre in Deutschland eine Abnahme der Erkrankungshäufigkeiten bei Männern bei gleichzeitig zunehmender Erkrankungsrate für Frauen abgeleitet werden. Die Ursache für die Änderungen wurde auf eine unterschiedliche Entwicklung des Rauchverhaltens zwischen den Geschlechtern zurückgeführt (37). Neben diesem geschlechtsspezifischen Unterschied liegt auch die 5-Jahresüberlebensrate für männliche Patienten bei 22 % gegenüber 27 % für weibliche Patientinnen mit NSCLC (38). Daher soll gemäß präspezifiziertem Stratifizierungsfaktor untersucht werden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Geschlecht ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS. Auch nach SGB V ist die geschlechtsspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Verträglichkeit (14).

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 (39).
- 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 (39).
- 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 (39).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (39). 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 (39). 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 (39). Im vorliegenden Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region „Europa und Naher Osten“, „Asien-Pazifik (inkl. Australien)“ sowie „Nordamerika“ durchgeführt, da ausschließlich kleine Zentren mit weniger als zehn Patienten in mindestens einem Studienarm beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-8: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie IMpower010, Zulassungspopulation, in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patienten in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patienten in beiden Armen“

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

n: Anzahl
 Zentren und Länder mit weniger als 10 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, Asien-Pazifik (inkl. Australien), Nordamerika

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede treffen zu können. Erst auf der Ebene „Region“ hat ein größerer Anteil der Einheiten (d. h. Regionen) mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm eingeschlossen. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenanzahl mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-8).

Die Studie IMpower010 wurde weltweit in den Regionen Europa, Naher Osten, Asien-Pazifik (inkl. Australien) sowie Nordamerika durchgeführt. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich

medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

Krankheitsschwere-Krankheitsstadium per eCRF

Der Faktor Krankheitsschwere wurde anhand des postoperativen Krankheitsstadiums erfasst. Er wurde anhand des UICC TNM-Klassifikationssystems für maligne Tumoren basierend auf Informationen zu Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung eingestuft und ist die Grundlage für adjuvante Therapieentscheidungen bei NSCLC (40). Daher soll gemäß präspezifiziertem Stratifizierungsfaktor untersucht werden, welchen Einfluss das Krankheitsstadium auf den Behandlungserfolg hat. In der Studie IMpower010 wurden Patienten mit NSCLC in den postoperativen Stadien IB – IIIA nach UICC Version 7 eingeschlossen. Die Zulassungspopulation des vorliegenden Dokuments umschloss Patienten der Stadien II – IIIA. Für den Faktor Krankheitsstadium wird die Subgruppe mit den folgenden drei Kategorien ausgewertet: „IIA“, „IIB“ und „IIIA“. Das Krankheitsstadium ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS. Gemäß SGB V ist die Differenzierung nach Krankheitsschwere, hier operationalisiert als Krankheitsstadium ein Subgruppenmerkmal für die Verträglichkeitsbetrachtungen.

Weitere Subgruppen

Ethnizität

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist Ethnizität bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (41, 42). Auch können sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch aus Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten unterscheiden. Für den Faktor Ethnizität wird die Subgruppe mit folgenden vier Kategorien ausgewertet: „kaukasisch“, „asiatisch“, „andere“ und „unbekannt“. Ethnizität ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Chemotherapieregime vor Randomisierung

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

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

Die Chemotherapie-Kombinationspartner Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed entsprechen dem aktuellen Behandlungsstandard für eine adjuvante Behandlung nach R0-Resektion (8, 43). Es gibt jedoch Hinweise aus Studien und Metaanalysen zu Unterschieden in der Wirksamkeit der verschiedenen, in der Studie verwendeten Regime. Subgruppenanalysen können darüber Aufschluss geben, inwieweit die adjuvanten Therapieregime in der Vortherapie zu Effektmodifikationen der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab führen. Chemotherapie vor Randomisierung ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Grundsätzlich empfehlen die Leitlinien alle o. g. Chemotherapie-Kombinationspartner gleichwertig, wobei die größte Evidenz für die Kombination mit Vinorelbin vorliegt, da in den adjuvanten Therapiestudien Vinorelbin als Kombinationspartner von Cisplatin am häufigsten eingesetzt wurde (8, 43–45).

Eine im Jahr 2008 veröffentlichte, gepoolte Analyse der Daten der fünf größten Studien (Big Lung Trial, ALPI, IALT, NCIC JBR. 10, ANITA), die Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)-Metaanalyse mit insgesamt 4.584 Patienten, in der eine cisplatinbasierte adjuvante Chemotherapie mit alleiniger Beobachtung verglichen wurde, zeigte bei einer medianen Verlaufsbeobachtungszeit von 5,2 Jahren eine statistisch signifikante Senkung des Sterberisikos (HR [95 %-KI] 0,89 [0,82; 0,96]; $p = 0,005$) für die mit Cisplatin therapierten Patienten (46). Der Effekt der Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin war geringfügig besser, verglichen mit den anderen untersuchten Cisplatin-Doubletten aus Vindesin, Vinblastin oder Etoposid und den Triplett-Kombinationen aus Mitomycin C, Ifosfamid oder Vinblastin (Interaktions p -Wert für OS: $P = 0,11$), erreichte aber erst statistische Signifikanz durch das Pooling der anderen Chemotherapie-Kombinationen (Interaktions p -Wert für OS: $P = 0,04$, Post-hoc Analyse). Dieser Effekt wurde in einer im Jahr 2010 veröffentlichten Subgruppenanalyse auf Basis der LACE-Metaanalyse bestätigt (47). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Senkung des Sterberisikos (HR [95 %-KI] LACE-Vinorelbin: 0,80 [0,70; 0,91]; $p < 0,001$) für die mit Cisplatin und Vinorelbin therapierten Patienten (HR [95 %-KI] LACE-other: 0,95 [0,86; 1,05]; $p = 0,33$).

Tumorhistologie per eCRF

Tumorhistologie bei Erstdiagnose war ein präspezifizierter Stratifizierungsfaktor. Gemäß deutscher und internationaler Leitlinien wird das NSCLC gemäß der vorliegenden Histologie klassifiziert (8, 43–45). Dies ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Vorgehensweisen und auch in prognostischer Hinsicht relevant (45). Die Subgruppe Tumorhistologie wurde mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „plattenepithelial“ und „nicht-plattenepithelial“. Die Tumorhistologie ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Raucherstatus

Rauchen ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkrebs. Der Raucherstatus gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren für das NSCLC. Er wird im Rahmen der Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom erhoben

(8, 43–45). 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 (48). Gemäß der oben dargestellten Risiko-Struktur wurden die Patienten in der Studie IMpower010 vordefiniert unterteilt in „niemals“, „aktuell“ und „ehemalig“. Der Raucherstatus ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

ECOG-PS bei Randomisierung

Der ECOG-PS bei Randomisierung beschreibt die symptombezogene Einschränkung der körperlichen Aktivität und der Fähigkeit zur Selbstversorgung bei Patienten mit malignen Erkrankungen. „Bei Randomisierung“ ist definiert als der letzte vorliegende Messwert vor Beginn der Behandlung in der Randomisierungsphase. Beim Lungenkarzinom gilt der ECOG-PS darüber hinaus als prognostischer Faktor (40, 49). Die Studie IMpower010 schloss, entsprechend der Leitlinienempfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie, Patienten mit ECOG-PS 0 oder ECOG-PS 1 ein (50). 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 (51). Für den Faktor Krankheitsschwere wird die Subgruppe ECOG-PS mit folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „0“ und „1 und 2 kombiniert“. Beim Übergang von der Rekrutierungs- in die Randomisierungsphase verschlechterte sich der Zustand eines Patienten der Zulassungspopulation (0,5 %), weshalb trotz der Einschlusskriterien auch Patienten mit einem ECOG-PS von 2 in der Studie eingeschlossen waren. ECOG-PS ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Lymphknotenbefall

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

In den Stadien I-III des NSCLC ist die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lungen beschränkt. Es wird zwischen keinem Lymphknotenbefall (N0-Deskriptor) und einem intrapulmonalen bzw. gleichseitigen lokalen Lymphknotenbefall (N1-Deskriptor) sowie einem gleichseitigen mediastinalen bzw. subcarinalen Lymphknotenbefall (N2-Deskriptor) unterschieden (52). Die Prognose des Gesamtüberlebens verschlechtert sich mit größerer Ausbreitung des Lymphknotenbefalls. Eine Auswertung von 399 Patienten mit reseziertem NSCLC zeigte eine krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 81,7 % für Tumore mit N0-Deskriptor, 50,9 % für Tumore mit N1-Deskriptor und 24,4 % für Tumore mit N2-Deskriptor (53). Die Subgruppe „Lymphknotenbefall“ wurde mit den folgenden drei Kategorien ausgewertet: „N0“, „N1“ und „N2“. Der Lymphknotenbefall ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und OS.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

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

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

ad a)

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

ad b)

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

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

IMpower010	Mortalität/ Morbidität	Verträglichkeit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	2	7	9
Anzahl der Subgruppen	10	4	-
Anzahl maximal durchführbarer Subgruppenanalysen	20	28	48
Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen ^a	15	6	21
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	0,75	0,3	1,05

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

Damit ergeben sich insgesamt 21 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 65,9 %. 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 Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

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

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

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *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.*

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

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

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

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

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

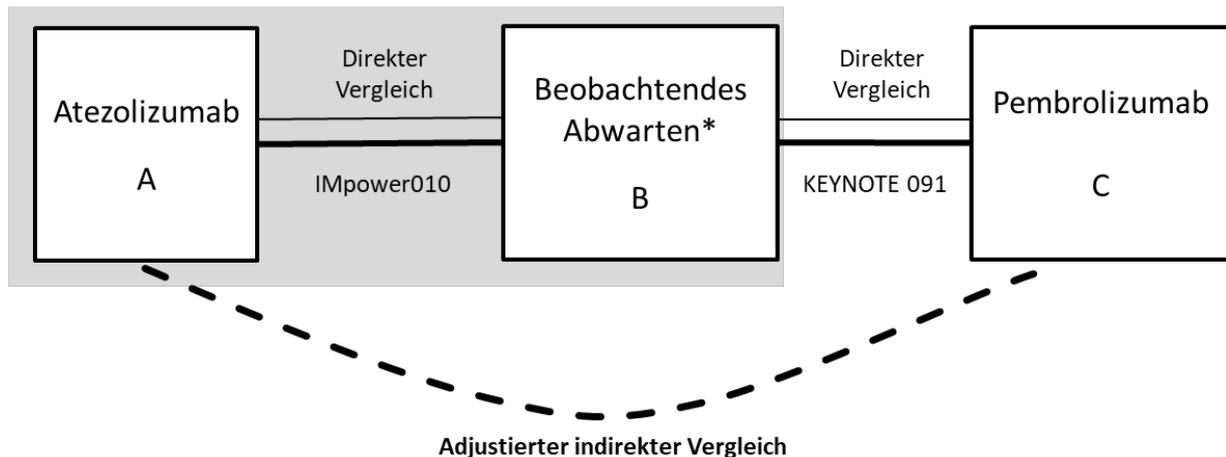
¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *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.*

Im vorliegenden Dossier wurde ein adjustierter indirekter Vergleich mittels der Bucher-Methode durchgeführt (54). Verwendet wurden Studien, die Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv (definiert als Stadien II-IIIa nach UICC 7) einschlossen. Die Studien untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab) oder der seitens Roche zusätzlich angesehenen ZVT (Pembrolizumab) bei vergleichbarem Brückenkomparator (Beobachtendes Abwarten). Die Identifikation geeigneter Studien erfolgte mittels einer systematischen Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3).

Dieser indirekte Vergleich erfolgt demnach auf aggregierten Daten von je zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien. Die Ergebnisse zu den im indirekten Vergleich berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie IMpower010 werden mit denen der Studie KEYNOTE 091 verglichen. Benötigt werden jeweils für jeden zu vergleichenden Endpunkt der Effektschätzer und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall.

Laut IQWiG und G-BA entspricht BSC in der Studie IMpower010 und Placebo in der Studie KEYNOTE 091 hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (5, 55). Damit ist die Voraussetzung eines einheitlichen Brückenkomparators hinreichend erfüllt (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Weitere Brückenkomparatoren liegen nicht vor.



*operationalisiert als Best Supportive Care in IMpower010 und verblindete Placebogabe in KEYNOTE 091

Abbildung 2: Schematische Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Atezolizumab vs. Pembrolizumab (Studie IMpower010 und Studie KEYNOTE 091).

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studiencharakteristika, sowie der Interventionen werden die Informationen aus Tabelle 4-49, sowie Tabelle 4-50 herangezogen. Die Vergleichbarkeit der relevanten Patientenkollektive wird bezüglich der relevanten Baseline-Charakteristika (siehe Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52) beurteilt. Außerdem wird die Vergleichbarkeit der Endpunkte bezüglich ihrer Erfassung und Operationalisierung betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3 und 4.5.1).

Methodik des indirekten Vergleichs

Formal kann der indirekte Vergleich wie folgt dargestellt werden: ψ_{AB} bzw. ψ_{CB} bezeichnen den geschätzten Effekt (hier: logarithmiertes Hazard Ratio) zwischen Arm A und dem Brückenkomparator in Arm B bzw. zwischen Arm C und B. Der Effekt für den Vergleich von Arm A und C kann dann durch

$$\psi_{AC} = \psi_{AB} - \psi_{CB} \quad (1)$$

geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt

$$\text{Var}(\psi_{AC}) = \text{Var}(\psi_{AB}) + \text{Var}(\psi_{CB}), \quad (2)$$

sodass ein $(1 - \alpha)$ -Konfidenzintervall für ψ_{AC} dargestellt werden kann als

$$\psi_{AC} \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AC})}, \quad (3)$$

wobei $z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ das $(1 - \frac{\alpha}{2})$ -Quantil der Standardnormalverteilung bezeichnet. Im Fall eines relativen Effektmaßes (wie hier: Hazard Ratio) ergibt sich mit dieser Formel ein Konfidenzintervall für den jeweiligen logarithmierten Effektschätzer, sodass die Exponentialfunktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein Konfidenzintervall für das Hazard Ratio zu erhalten.

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 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMpower010 (GO29527) NCT02486718 JapicCTI-163144 EudraCT 2014-003205-15	ja	ja	laufend	Beginn: 02/2016 Geplant bis: 08/2035	<u>Arm A:</u> Atezolizumab <u>Arm B:</u> Best Supportive Care (Beobachtendes Abwarten)
IMpower030 (GO40241) NCT03456063 EudraCT 2017-002857-12	nein	ja	laufend	Beginn: 04/2018 Geplant bis: 01/2025	<u>Arm A:</u> <i>Neoadjuvant</i> Atezolizumab + Platin-basierte Chemotherapie <i>Adjuvant</i> Atezolizumab <u>Arm B:</u> <i>Neoadjuvant</i> Placebo + Platin-basierte Chemotherapie <i>Adjuvant</i> Best Supportive Care
CATHAYA (YO41867) NCT04611776	nein	ja	abgebrochen	Geplanter Beginn: 07/2021	<u>Arm A</u> <i>Induktionsphase</i> Atezolizumab + Platin-Doublette <i>Erhaltungsphase</i> Atezolizumab <u>Arm B:</u> <i>Induktionsphase</i> Placebo + Platin-Doublette <i>Erhaltungsphase</i> Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMcode002 (GO41836) NCT04267237 EudraCT 2019-003449-14	nein	ja	abgebrochen	Geplanter Beginn: 03/2021	<u>Arm A:</u> Atezolizumab <u>Arm B:</u> Atezolizumab + RO7198457
IMscin002 (MO43576) NCT05171777 EudraCT 2021-004067-28	nein	ja	laufend	Beginn: 04/2022 Geplant bis: 09/2024	<u>Arm A:</u> Atezolizumab subkutan gefolgt von Atezolizumab intravenös <u>Arm B:</u> Atezolizumab intravenös gefolgt von Atezolizumab subkutan
ORIGAMA (MO42720) NCT05694013	nein	ja	abgebrochen	Beginn 02/2023 Ende: 07/2024	<u>Kohorte A:</u> <u>Arm A:</u> DPMM + Atezolizumab i.v. <u>Arm B:</u> Atezolizumab i.v. <u>Kohorte B:</u> Atezolizumab s.c.
SKYSCRAPER-15 (GO45006) NCT06267001	nein	ja	laufend	Beginn: 03/2024 Geplant bis: 06/2039	<u>Arm A:</u> Atezolizumab + Tiragolumab <u>Arm B:</u> Atezolizumab + Placebo

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMpower030 (GO40241) NCT03456063 EudraCT 2017-002857-12	Keine Ergebnisse
CATHAYA (YO41867) NCT04611776	Studie wurde abgebrochen, nachdem kein Patient rekrutiert worden ist.
IMcode002 (GO41836) NCT04267237 EudraCT 2019-003449-14	Studie wurde abgebrochen, nachdem kein Patient rekrutiert worden ist.
IMscin002 (MO43576) NCT05171777 EudraCT 2021-004067-28	Falsche ZVT
ORIGAMA (MO42720) MO42720 NCT05694013	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.

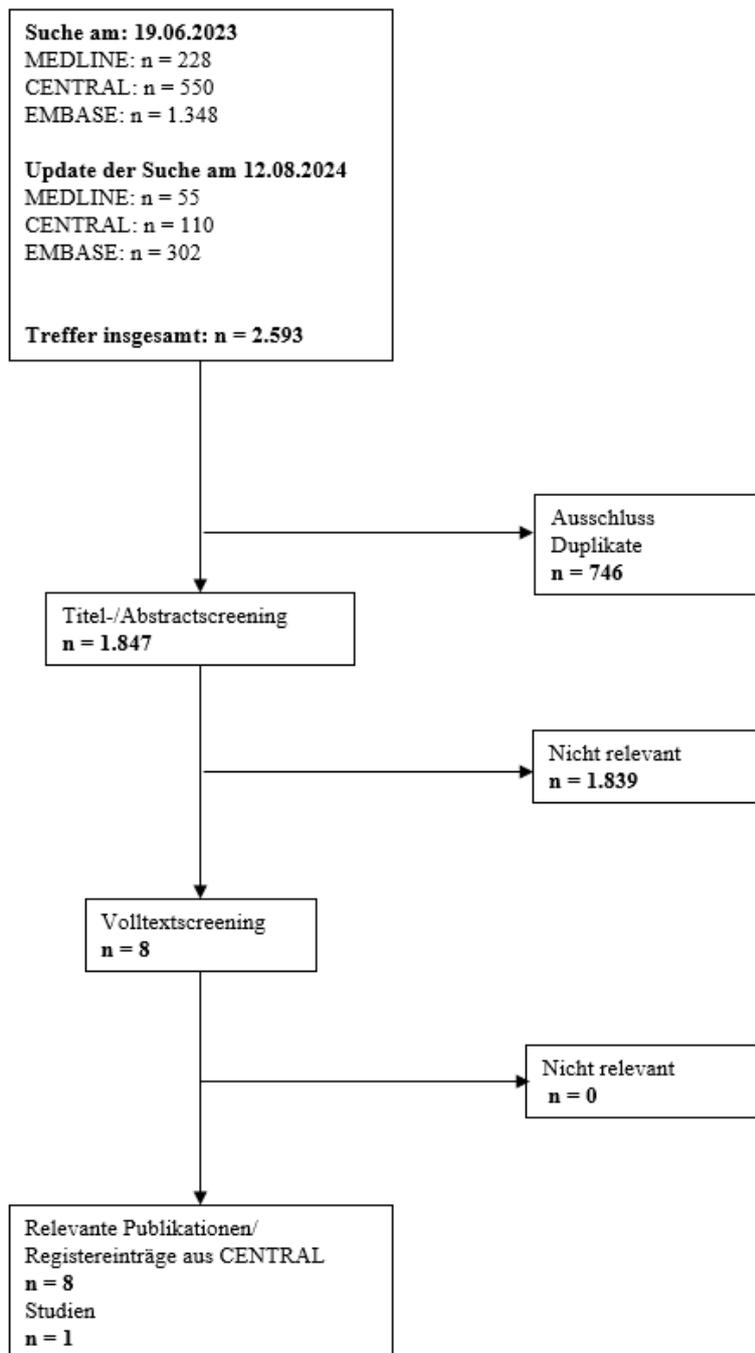


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 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 8 Artikel anhand der Volltexte beurteilt und 8 davon als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Registereinträge/Publikation & Erratum zur Studie IMpower010 (56–63).

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 4-10) 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 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMpower010	Clinicaltrials.gov: (64) EU-CTR: (65)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 4-12 haben den Stand zum 13.08.2024.

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

Letztlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden (64, 65). Dabei handelt es sich um die Zulassungsstudie IMpower010.

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 den Studienbericht identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) 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 4-13: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
IMpower010	<u>Nutzenbewertungsverfahren Atezolizumab (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828)</u> Modul 1, Modul 4A und Anhang zu Modul 4A (66–68) Tragende Gründe zum Beschluss (4) Beschluss (3, 69) IQWiG Nutzenbewertung und Addendum zur Nutzenbewertung (70, 71)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-13 haben den Stand zum 13.08.2024.

Über die Suche auf der Webseite des G-BA am 13.08.2024 wurden die Studienergebnisse für die bereits zuvor als relevant eingestufte Studie IMpower010 identifiziert, welche im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Atezolizumab in der Adjuvanz im Jahr 2022 eingereicht wurden (3, 4, 66–71). Diese Ergebnisse der Studie IMpower010 werden durch den neuesten Datenschnitt ergänzt und in diesem Dossier nach Ablauf der Befristung entsprechend den Anforderungen der Modulvorlagen zur erneuten Bewertung vorgelegt. Ergebnisse der früher eingereichten Datenschnitte finden sich im separaten Anhang 4-G1.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
IMpower010	ja	ja	nein	ja (72, 73)	ja (57, 61, 63–65).	ja (3, 4, 56, 58–60, 62, 66–71)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <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.

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMpower010	Phase III, RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB (≥4cm)-IIIA* nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie	<p>Arm A: Atezolizumab (n = 507)</p> <p>Arm B: Beobachtendes Abwarten (n = 498)</p> <p>Zulassungspopulation: Patienten mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko (Stadium II-IIIa*) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie</p> <p>Arm A: N = 106</p> <p>Arm B: N = 103</p>	<p>Laufend, Patientenrekrutierung beendet.</p> <p>Randomisierung erster Patient: 26. Februar 2016</p> <p>Randomisierung letzter Patient: 16. Januar 2019</p> <p>Datenschnitt vom 21. Januar 2021 (Zulassungsdatenschnitt) (konfirmatorische DFS-Analyse)</p> <p>Datenschnitt vom 18. April 2022 (zweiter Datenschnitt) (Analyse OS und Verträglichkeit)</p> <p>Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024 (finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt) (Analyse aller Endpunkte)</p>	<p>Beginn 31. Oktober 2015- noch laufend</p> <p>204 Zentren in 21 Ländern</p> <p><u>Europa und Naher Osten:</u> Russische Föderation 153 Patienten (14 Zentren); Ukraine 131 (10); Spanien 94 (21); Deutschland 75 (19); Frankreich 55 (11); Italien 46 (13); Ungarn 45 (4); Portugal 13 (4); Polen 11 (2); Israel 10 (5); Vereinigtes Königreich 8 (3); Niederlande 6 (3); Rumänien 4 (1)</p> <p><u>Asien-Pazifik:</u> Japan 117 (23); China 75 (11); Taiwan 34 (8); Republik Korea 5 (1); Australien 2 (1); Hongkong 2 (1)</p> <p><u>Nordamerika:</u> Vereinigte Staaten von Amerika 112 (47); Kanada 7 (2)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> DFS (Prüfärzte-basiert) Hierarchisches Test-Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DFS im Stadium II-IIIa mit PD-L1 ≥1 % (SP263) - DFS im Stadium II-IIIa, - DFS in der ITT <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OS - DFS-Rate nach 3 Jahren und 5 Jahren - DFS PD-L1 TC ≥ 50 % (SP263) Stadium II-IIIa-Subpopulation <p><u>Verträglichkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - UE - Immunogenität
* nach UICC 7						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

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

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

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

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

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

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

IMpower010

Design der Studie

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

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

Rekrutierungsphase: Patienten, die für eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie in Frage kamen, wurden für bis zu vier Zyklen (etwa 12 Wochen) oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis früher auftrat, mit einem von vier cisplatinbasierten Chemotherapieregimen nach prüfärztlicher Wahl behandelt.

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

Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up): Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation bzw. der Visiten im Kontrollarm wurden alle Patienten weiter beobachtet. Die mediane Dauer des Survival Follow-up der Gesamtstudienpopulation zum finalen DFS-Datenschnitt (aktuelle Datenschnitt) vom 26. Januar 2024 betrug im Atezolizumab-Arm 68,9 Monate und im Kontrollarm 65,2 Monate.

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

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

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

Insgesamt wurden 990 Patienten mit der Studienmedikation behandelt, jeweils 495 Patienten im Atezolizumab-Arm und im Kontrollarm. Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten Atezolizumab für insgesamt 16 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten während der Randomisierungsphase lediglich 16 Visiten und keine weitere Behandlung und wurden beginnend an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für ein Jahr kontinuierlich beobachtet (Beobachtungsphase), gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up).

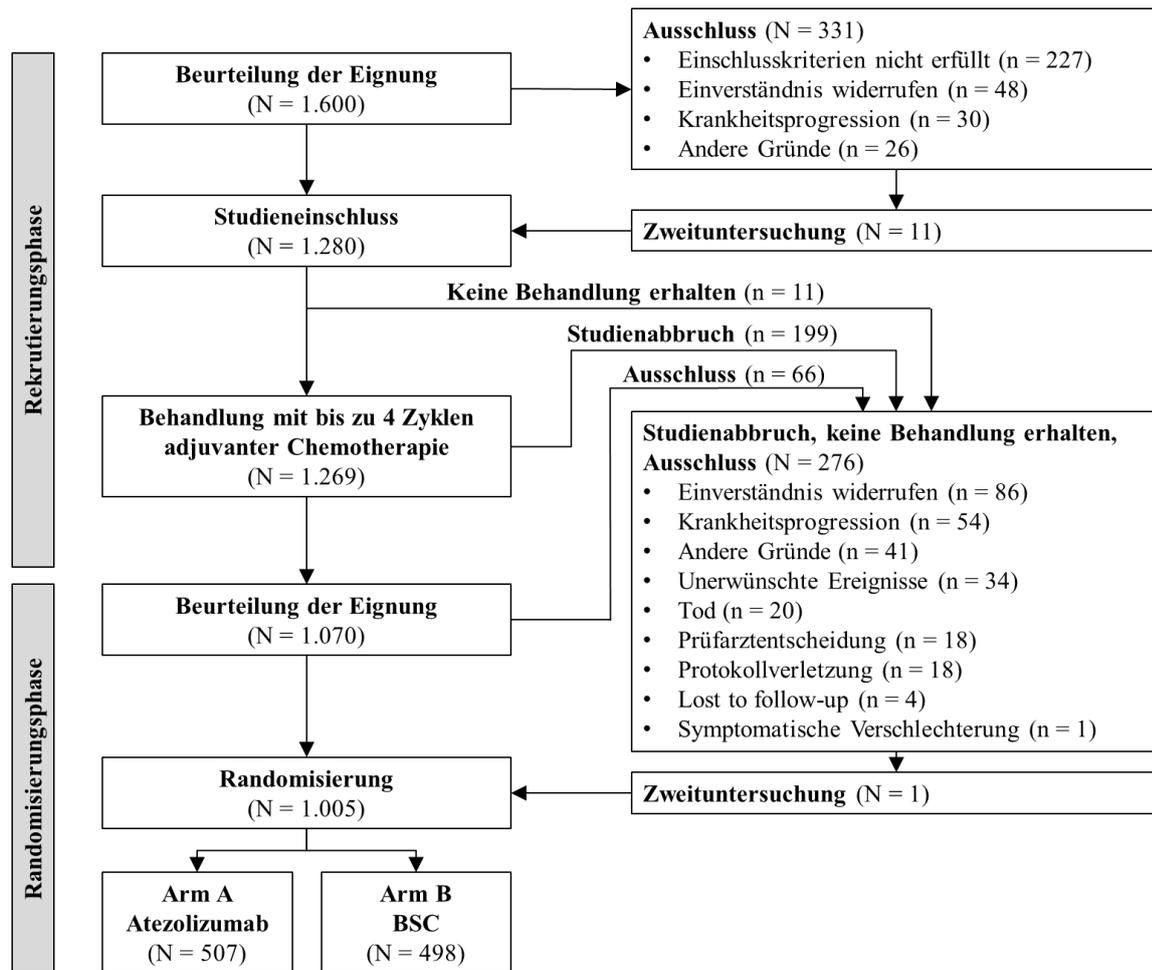
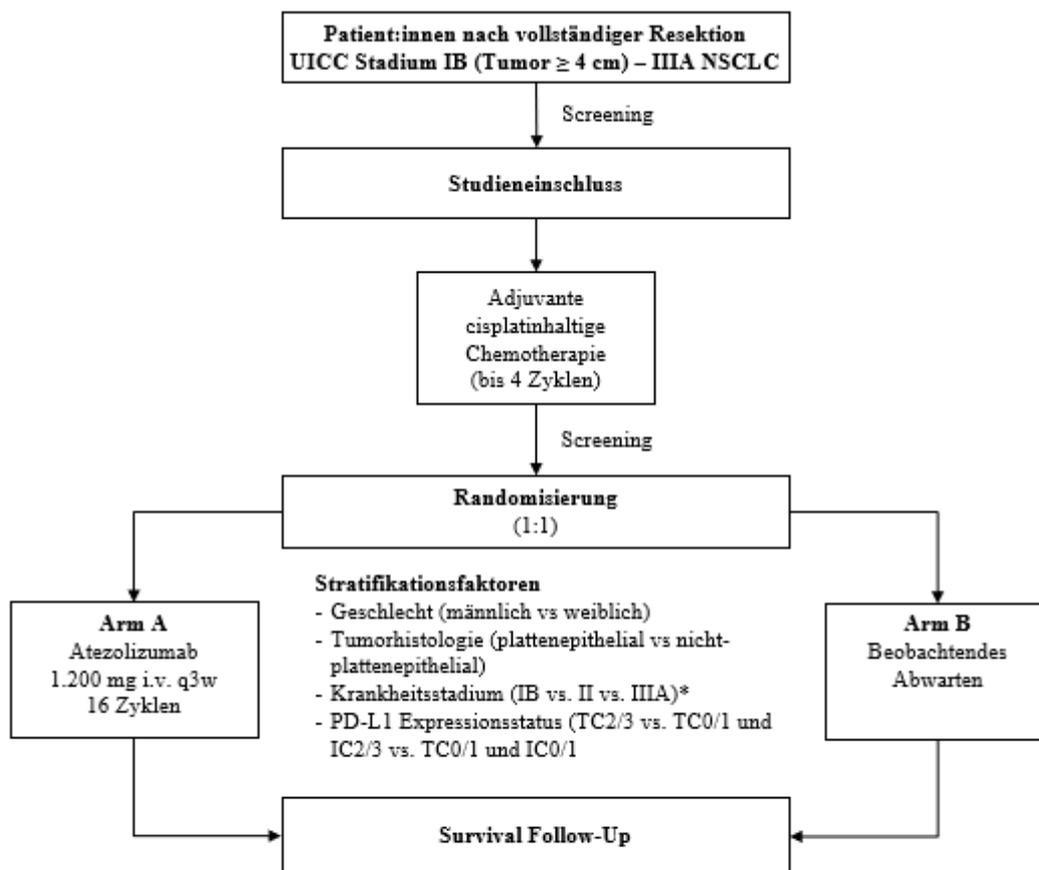


Abbildung 4: Übersicht der Studienphasen in RCT IMpower010



*nach UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage

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

Abbildung 5: Design der Studie IMpower010

Studienmedikation

Vorbehandlung

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

- *Cisplatin gefolgt von Vinorelbin*

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

- *Cisplatin gefolgt von Docetaxel*

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

- *Cisplatin gefolgt von Gemcitabin*

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

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

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

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

Atezolizumab

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

Beobachtendes Abwarten

Patienten im Kontrollarm mit Beobachtendem Abwarten erhielten keine im Protokoll definierte Studienmedikation.

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

Studienziel und Endpunkte

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

Sekundäre Endpunkte sind:

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

Datenschnitte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Krankheitsfreie Überleben (DFS). Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 193 DFS-Ereignissen (geplant 190) in der Population von Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 1 % der Tumorzellen am 21. Januar 2021 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als Zulassungsdatenschnitt). Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie IMpower010 ist das Gesamtüberleben. Entsprechend der Angaben im Protokoll, wurde zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse zum DFS eine explorative Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Der präspezifizierte und als erste Interimsanalyse geplante Datenschnitt für das Gesamtüberleben wurde gemäß Fallzahlplanung bei 251 Todesfällen (geplant 254) in der ITT-Population am 18. April 2022 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als zweiter Datenschnitt). Der präspezifizierte und als finale Analyse geplante Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 240 DFS-Ereignissen (geplant 237) in der Population von Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 1 % der Tumorzellen am 26. Januar 2024 vollzogen (im Folgenden bezeichnet als aktueller Datenschnitt). Die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wurde gemäß Protokoll zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse am 26. Januar 2024 durchgeführt. Zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse und zweiten Interimsanalyse zum OS waren 316 OS-Ereignisse in der ITT-Population eingetroffen.

Die Bewertung des Zusatznutzen erfolgt basierend auf dem aktuellen Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer vom 26. Januar 2024 für alle Endpunkte.

Tabelle 4-18: Überblick über die im Dossier im Abschnitt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der RCT IMpower010, Zulassungspopulation

Studie	Endpunkte		
	Krankheitsfreies Überleben	Gesamtüberleben	Verträglichkeitsendpunkte*
IMpower010	21.01.2021	21.01.2021	21.01.2021**
		18.04.2022	18.04.2022**
	26.01.2024	26.01.2024	26.01.2024

*Zulassungspopulation-SAF
 **dargestellt im separaten Anhang 4-G1
 Fett dargestellte Datenschnitte sind nutzenbewertungsrelevant, nicht fett dargestellte Datenschnitte werden im Dossier ergänzend dargestellt. DFS wurde nicht für den Analysezeitpunkt vom 18. April 2022 ausgewertet, da die geplante Eventzahl für die finale DFS-Analyse zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht wurde.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

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

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

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

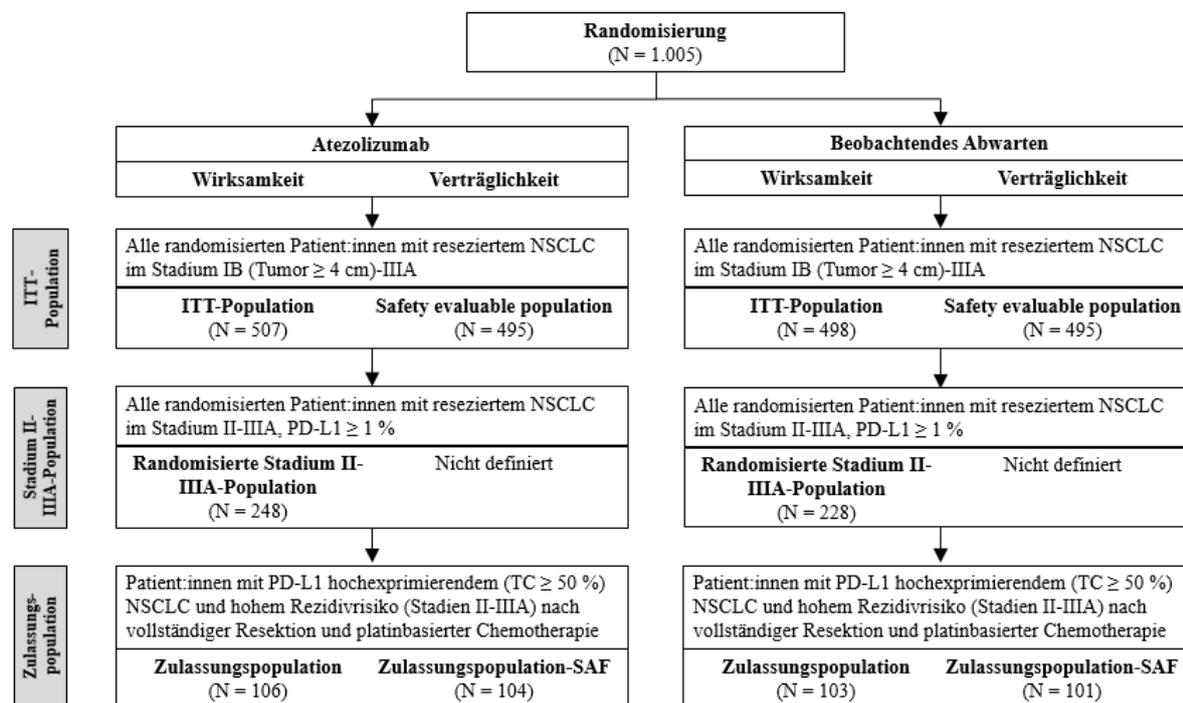


Abbildung 6: Übersicht über die Analysepopulationen in RCT IMpower010

Weitere Populationen werden im Anhang 4-E beschrieben.

Charakterisierung der Zulassungspopulation

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

Beschreibung der Zulassungspopulation im Kontext der aktuellen TNM Klassifikation

Laut Nutzenbewertung von Atezolizumab aus dem Jahr 2022 für die adjuvante Behandlung des NSCLC sieht das IQWiG Patienten im Stadium IIIB nach UICC 8 von der Fragestellung für die Nutzenbewertung als nicht umfasst an (70).

Laut Fachinformation sind Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinbasierter Chemotherapie in das Anwendungsgebiet von Atezolizumab eingeschlossen, welche eine Patientenpopulation mit einer Erkrankung des Stadiums II – IIIA gemäß der 7. UICC-Version widerspiegeln (1, 2). Zudem sind die Tumorbeschreibungen in der Fachinformation beschrieben, die ein hohes Rezidivrisiko definieren und von der Zulassung abgedeckt sind. Diese inkludieren Patienten im Stadium IIIB (N2) nach UICC 8.

Die Studien, die den Effekt der adjuvanten Chemotherapie in den frühen Stadien des NSCLC untersucht haben, wurden unter der 7. oder früheren UICC-Version durchgeführt. Diese Studien schlossen Patienten im Stadium II-IIIa nach (nach UICC 7) ein (8, 45, 50, 74). Seit dem Wechsel auf die 8. UICC-Version gab es keine weiteren Studien, welche die adjuvante Chemotherapie untersucht haben bzw. sind bisher keine publizierten Daten für die Kombination aus einer Chemotherapie und einem Checkpoint-Inhibitor verfügbar. Da es keine Evidenz unter der 8. UICC-Version gibt, kann nur eine Überführung der Tumorbeschreibungen von UICC 7 nach UICC 8 erfolgen. Die ehemaligen Stadien II-IIIa, für welche Evidenz zur adjuvanten Chemotherapie vorliegt, lassen sich in die Stadien IIB-IIIb (N2) überführen.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) berücksichtigt die besondere Konstellation der Patienten im Stadium T3N2, welche unter der 7. UICC-Version dem Stadium IIIa zugeordnet wurden, unter der 8. Version jedoch dem Stadium IIIB zuzuordnen sind, indem sie diese Patienten unter den Empfehlungen für die Patienten im Stadium IIIa beschreibt. Es gelten demnach für die Patienten im Stadium T3N2 auch die Empfehlungen des Stadiums IIIa (45).

Die Therapieempfehlungen für die klinischen/prä-operativen Stadien IIIa und IIIB, beschrieben mit einem N2-Deskriptor, sind heterogen. Eine primäre Operation, gefolgt von einer systemischen adjuvanten Therapie, stellt eine mögliche Therapieoption dar (8, 44, 45). Wird der N2-Status jedoch inzidentell/post-operativ nach erfolgreicher R0-Resektion festgestellt, ist definitiv von einem erhöhtem Rezidivrisiko auszugehen und eine adjuvante Kombinationschemotherapie ist angezeigt.

In der Studie IMpower010 wurden 17 Patienten (8,1 % der Zulassungspopulation) im Stadium IIIB (nach UICC 8) eingeschlossen. Da jedoch in Unkenntnis der zukünftigen 8. UICC-Version zu Studienbeginn für die Studie IMpower010 keine detaillierten Informationen erhoben wurden, welche Strukturen genau und in welcher lokalen Beziehung diese durch den Tumor infiltriert wurden, lässt sich für weitere 7 (3,3 %) Patienten ein Stadium IIIB nicht ausschließen. Maximal wurden demnach 11,4 % Patienten im Stadium IIIB in die Studie IMpower010 eingeschlossen (siehe separater Anhang 4-G2).

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext

Die für dieses Dossier relevante Zulassungspopulation umfasst Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Aktuell liegen zur Charakterisierung der Population nur wenige belastbare Datensätze für Deutschland vor. Die beste derzeit verfügbare Evidenz zu den Eigenschaften von Patienten in den frühen Stadien I-III des NSCLC bzw. in adjuvanter Behandlung (unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus) liefern die beiden deutschen Krebsregister CRISP (Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-small Cell Lung Carcinoma Patients) und das Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) (75, 76).

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

Mehr als 70 % der Patienten der Zulassungspopulation waren Kaukasier und mit einem mittleren Alter von 61,1 Jahren nur leicht jünger als die Patienten aus dem CRISP-Register (66,6 Jahre) und dem TLK (63 Jahre). Die Geschlechterverteilung ist vergleichbar mit den Registerdaten. In der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 liegt der Anteil an Nie-Raucher wie in den Registerdaten auch bei etwa 10 % und die Verteilung der Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) ist ebenfalls ähnlich (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 und den Patienten deutscher Krebsregister

Merkmal	Zulassungspopulation IMpower010	CRISP-Register^a	Tumorregister Lungenkarzinom^b
Alter (in Jahren)			
Mittelwert	61,1	66,6	63
Median	62	66,7	Keine Angabe
Geschlecht (%)			
männlich	75,1 %	59,2 %	64,9 %
weiblich	24,9 %	40,8 %	35,1 %
Raucherstatus (%)			
Niemals	10,0 %	8,3 %	10,8 %
Aktuell	17,7 %	24,7 %	21,5 %
Ehemalig	72,2 %	62,7 %	67,6 %
Histologie (%)			
Platteneithelial	44,0 %	38,5 %	37,7 %
Nicht-platteneithelial	56,0 %	60,8 %	62,3 %

Merkmal	Zulassungspopulation IMpower010	CRISP-Register ^a	Tumorregister Lungenkarzinom ^b
<p>Prozenangaben aus den Registern ergeben zusammengerechnet nicht immer 100 % da unbekannt und fehlende Angaben nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>a. Deutsche Registeranalyse mit Daten von Patienten aus 140 Zentren mit 1.821 registrierten Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis III (nach UICC8) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Juni 2023), welche zwischen August 2018 bis Juni 2023 rekrutiert wurden (75).</p> <p>b. Deutsche Registeranalyse mit Daten von Patienten aus 110 Praxen und Kliniken mit insgesamt über 2.500 Patienten mit NSCLC oder SCLC die zwischen Februar 2010 und Dezember 2013 in das Tumorregister rekrutiert wurden. Zum Datenstand der Abschlussauswertung (31.01.2016) befanden sich 410 Patienten mit NSCLC in adjuvanter Behandlung bei Registereinschluss. Auf diese Patienten beziehen sich die Prozentangaben (76).</p>			

Die Studie IMpower010 schloss Patienten nach kompletter Tumorresektion ein, deren Tumore mittels einer Lobektomie, Bilobektomie, Manschettenresektion oder Pneumektomie entfernt wurden. In 71,8 % der Fälle erfolgte eine Lobektomie, in 6,7 % eine Bilobektomie und in 19,1 % eine Pneumektomie. Die prozentuale Verteilung bezüglich des operativen Vorgehens in der Zulassungspopulation ist vergleichbar zu Daten des CRISP-Registers, die zeigen, dass am häufigsten Lobektomien (49,5 %) gefolgt von Segmentektomie (13,9 %), Pneumektomien (9,8 %) und Bilobektomie (5,9 %) durchgeführt wurden (bezogen auf primär operierte Patienten der Stadien I-III und unter Einschluss aller operativer Vorgehen, einschließlich atypischer Resektionen) (75). Die Stadienverteilung (nach UICC 7) der Patienten in der Zulassungspopulation liegt bei 30,6 %, 20,1 % und 49,3 % für die Stadien IIA, IIB und IIIA. Ein genauer Vergleich der prozentualen Aufteilung der Stadien zu den Daten des CRISP-Registers ist aufgrund der oben beschriebenen Verschiebungen zwischen UICC 7 und UICC 8 nicht möglich (75). Eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Behandlungsprotokollen u. a. in Deutschland bei Patienten mit NSCLC nach Tumorresektion hat ergeben, dass die Stadienverteilung innerhalb dieser drei Stadien (IIA, IIB und IIIA) bei 24,8 %, 28,5 % und 46,7 % liegt (77).

Die Studie IMpower010 schloss Patienten mit ECOG 0 oder 1 ein. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie nach vollständiger Resektion (44). Über 80 % der Patienten in der Zulassungspopulation erhielten, wie in der S3-Leitlinie empfohlen, vier Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie (8). Auch dass Vinorelbin als häufigster Kombinationspartner gewählt wurde, entspricht dem deutschen Versorgungskontext (75).

Der Zeitraum von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie betrug in der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 bei 65,1 % der Patienten weniger als 60 Tage und entspricht somit mehrheitlich den Empfehlungen der S3-Leitlinien, wonach eine adjuvante Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion begonnen werden soll (8). In der Studie IMpower010 wurde folglich bei 35,8 % der Patient im Atezolizumab-Arm und 34,0 % im Kontrollarm erst nach mehr als 60 Tagen mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen. Die adjuvante Chemotherapie war Teil der Rekrutierungsphase und erfolgte vor der Randomisierung. Da die Verteilung ausgeglichen ist, kann somit nicht davon

ausgegangen werden, dass dies den Effekt von Atezolizumab einseitig beeinflusst hat oder gar bevorteilt. Eine von Roche nachträglich durchgeführte Subgruppenauswertung (≤ 60 Tage vs. > 60 Tage) zeigte auch im aktuellen Datenschnitt weder beim Gesamtüberleben noch beim Krankheitsfreien Überleben einen Beleg für eine Interaktion (siehe separater Anhang 4-G2).

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
IMpower010	<p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei onkologischen Erkrankungen wie der des NSCLC (siehe 4.2.5.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite und während des Survival Follow-up alle drei Monate oder häufiger per Telefonanruf, Patientenakte und/oder Klinikbesuch bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Widerruf der Patienteneinwilligung oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor erfasst. Falls die Studie durch Widerruf der Patienteneinwilligung beendet wurde, kann das Studienpersonal öffentliche Informationsquellen (z. B. Sterberegister) nutzen, um Informationen begrenzt auf den Überlebensstatus zu erhalten.</p> <p>Zensierung</p> <p>Die Daten von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem ihr Überleben zuletzt dokumentiert war. Lagen nach Baseline keine weiteren Informationen zum Überlebensstatus vor, wurden die Patienten zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen beruhen auf der Zulassungspopulation. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Krankheitsstadium (II vs. IIIA), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) als Stratifizierungsvariablen verwendet, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der aktuelle Datenschnitt vom 26. Januar 2024* berücksichtigt. Ergebnisse zu früheren Datenschnitten werden ergänzend dargestellt (auch im im separaten Anhang 4-G1 dargestellt).</p>
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	Atezolizumab			Beobachtendes Abwarten			Behandlungseffekt HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Endpunkt/Skala	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*							
OS	106	22 (20,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	41 (39,8)	87,1 [72,0; n.e.]	0,47 [0,28; 0,80]; 0,0046
IMpower010 – Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022							
OS	106	15 (14,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	30 (29,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,24; 0,85]; 0,0116
IMpower010 – Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021							
OS	106	10 (9,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	24 (23,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,18; 0,82]; 0,0100
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt							
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium							
b: Log-Rank-Test							
n.e.: Nicht erreicht.							

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 26. Januar 2024 waren insgesamt 63 Todesfälle aufgetreten (22 unter Atezolizumab [20,8 %] und 41 im Kontrollarm [39,8 %]). Im Atezolizumab-Arm verstarben somit halb so viele Patienten wie im Kontrollarm.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen zum aktuellen Datenschnitt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p = 0,0046) und bestätigen die bereits zu früheren Datenschnitten beobachteten signifikanten Unterschiede. Das Sterberisiko wurde unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten signifikant um 53 % reduziert. Das mediane Überleben betrug im Kontrollarm 87,1 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht und liegt somit über 87,1 Monaten.

Die folgende Abbildung zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben. Die Kurven zum Gesamtüberleben zeigen eine frühe und konstante Trennung.

Tabelle 4-25: Landmark-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off	Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Endpunkt/Skala	Patienten noch unter Risiko (n)	Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]	Patienten noch unter Risiko (n)	Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]	Differenz zwischen den ereignisfreien Anteilen Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten (Δ in %) [95 % KI]
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*					
Gesamtüberleben^a					
3- Jahresrate	90	89,1 [83,1; 95,2]	75	77,5 [69,2; 85,8]	11,6 [1,4; 21,9]
5- Jahresrate	78	82,1 [74,7; 89,6]	58	63,7 [54,1; 73,3]	18,4 [6,2; 30,6]
7- Jahresrate	6	76,1 [66,9; 85,3]	4	50,9 [35,8; 66,0]	25,2 [7,5; 42,9]
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt					
a: Ereignis Tod durch jegliche Ursache					

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung vom Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS)

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

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Datenauswertung wurde der aktuelle Datenschnitt vom 26. Januar 2024* berücksichtigt. Die Ergebnisse vom vorherigen Datenschnitt werden ergänzend dargestellt (Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021 auch im separaten Anhang 4-G1).</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereigniszeitanalysen für die Einzelkomponenten des DFS (Zeit bis Rezidiv bzw. Tod; siehe separater Anhang 4-G1 und G2) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>DFS - Einzelkomponente Rezidiv und neues primäres NSCLC:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung (Prüfärzt beurteilt) oder dem Auftreten eines neuen primären NSCLC (Prüfärzt beurteilt). Verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv wurden zum Zeitpunkt des Eintritts ihres Todes zensiert. Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung, kein Auftreten eines neuen primären NSCLC oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. ○ <u>DFS - Einzelkomponente Tod ohne Rezidiv:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes durch jegliche Ursache. Patienten mit Rezidiv wurden zum Zeitpunkt des Auftretens vom Rezidiv zensiert. • Ereignisraten des kombinierten Endpunktes DFS (DFS-Rate) • Deskriptive Darstellung der Art der Rezidive <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS, IRF-basiert: Das durch die IRF bewertete DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die Beurteilung durch die IRF erfolgte mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) der radiographischen sowie anderer klinischer Daten.
	* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für das Krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	Atezolizumab			Beobachtendes Abwarten			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*							
DFS ¹	106	34 (32,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	55 (53,4)	42,9 [32,0; n.e.]	0,52 [0,33; 0,80]; 0,0026
IMpower010 – Zulassungsdatenschnitt vom 21. Januar 2021							
DFS ¹	106	24 (22,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	45 (43,7)	37,3 [30,1; n.e.]	0,49 [0,29; 0,81]; 0,0045
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimdatenschnitt							
¹ Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt.							
Die Time-to-Event Analysen der DFS-Einzelkomponenten inkl. deren KM-Plots befinden sich im separatem Anhang 4-G1 und G2.							
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium							
b: Log-Rank-Test							
n.e.: Nicht erreicht.							

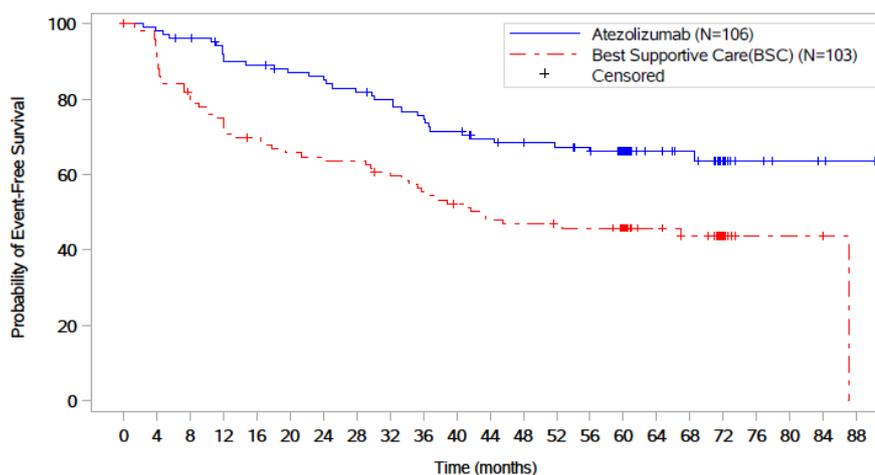
Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 26. Januar 2024 wurden insgesamt 89 DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation beobachtet (34 unter Atezolizumab [32,1 %] und 55 im Kontrollarm [53,4 %]). Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,80]; $p = 0,0026$) und bestätigen den bereits zum früheren Datenschnitt beobachteten signifikanten Unterschied. Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden wurde unter der Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant um 48 % gesenkt.

Das mittels BICR bewertete DFS (Bewertung des DFS durch eine unabhängige Prüfeinrichtung) als ergänzende Sensitivitätsanalyse bestätigt den statistisch signifikanten und medizinisch hoch relevanten Vorteil für Patienten im Atezolizumab-Arm (siehe Tabelle 4-29).

Das mediane Krankheitsfreie Überleben betrug im Kontrollarm 42,9 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht und liegt somit über 42,9 Monaten.

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

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



Patients at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	
Atezolizumab (N=106)	106	101	98	90	89	85	84	80	77	73	69	64	62	60	57	48	30	27	18	5	3	2	1	NE
Best Supportive Care(BSC) (N=103)	103	92	78	72	68	64	62	62	57	53	49	45	44	43	42	35	24	21	9	2	2	2	NE	NE
Patients censored																								
Atezolizumab (N=106)	0	3	4	6	6	8	8	8	9	9	9	12	13	14	16	25	43	46	54	67	69	70	71	
Best Supportive Care(BSC) (N=103)	0	3	4	4	5	5	5	5	6	6	7	7	7	8	8	15	26	28	40	47	47	47		NE

Clinical cut-off: 26.JAN2024

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für das Krankheitsfreie Überleben aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die ergänzende Sensitivitätsanalyse zum DFS aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	Atezolizumab			Beobachtendes Abwarten			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	
Ergänzende Sensitivitätsanalyse – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*							
BICR-DFS ¹	101	34 (33,7)	n.e. [68,5.; n.e.]	96	51 (53,1)	48,2 [30,2; n.e.]	0,57 [0,36; 0,89]; 0,0130
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt							
¹ Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt.							
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium							
b: Log-Rank-Test							
n.e.: Nicht erreicht.							

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patienten im Atezolizumab-Arm ein DFS-Ereignis erleiden als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; $p = 0,0023$; Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die ergänzende Analyse zur DFS-Rate aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten	Behandlungseffekt Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten		
			Endpunkt/ Skala	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*					
DFS-Rate (inkl. Tod) ¹	34/106 (32,1)	55/103 (53,4)	-0,191 [-0,323; -0,059]	0,43 [0,24; 0,77]	0,61 [0,44; 0,84]; 0,0023
Rezidiv	28/106 (26,4)	47/103 (45,6)	-	-	-
Tod ohne Rezidiv	6/106 (5,7)	8/103 (7,8)	-	-	-
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt					
¹ Ereignis: Rezidiv, neues primäres NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt					
a: Log-binomiales Regressionsmodell (RR), logistisches Regressionsmodell (OR), binomiales Regressionsmodell (aRR), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium					
b: Wald-Test					

Durch die adjuvante Behandlung mit Atezolizumab konnte die Zahl der Rezidive deutlich gesenkt werden. Unter Atezolizumab traten bei 28 Patienten (26,4 %) Rezidive auf, wohingegen im Kontrollarm bei 47 Patienten (45,6 %) ein Rezidiv berichtet wurde (Tabelle 4-30).

Neben der Vermeidung des Auftretens von Rezidiven durch Atezolizumab, unterschied sich auch das beobachtete Rezidivmuster in den beiden Studienarmen. Atezolizumab verhinderte das Auftreten von für den Patienten besonders schwerwiegenden Fernrezidiven, vor allem ZNS-Rezidiven (Atezolizumab 1 vs Beobachtendes Abwarten 11). Fernrezidive sind unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert. Regionäre Rezidive hingegen traten häufiger im Atezolizumab-Arm auf. Lokalrezidive traten etwa in gleicher Häufigkeit auf (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Rezidive aus den DFS-Einzelkomponenten aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024

Anzahl Patienten mit	Atezolizumab (n=28)	Beobachtendes Abwarten (n=47)
lokales Rezidiv, n (%)	4 (14,3)	8 (17)
regionäres Rezidiv, n (%)	12 (42,9)	8 (17)
Fernrezidiv, n (%)	11 (39,3)	28 (59,6)
davon ZNS-Rezidive, n	1	11
Neuer primärer Lungenkrebs, n (%)	1 (3,5)	3 (6,4)

Das Auftreten von Rezidiven nach einer adjuvanten Therapie hat in der Regel die Einleitung einer Folgetherapie zur Konsequenz. Folgetherapien stellen für Patienten eine körperliche wie psychische Belastung dar, da diese mit weiteren Nebenwirkungen einhergehen und der kurative Ansatz verloren gehen kann. Die Vermeidung von Rezidiven und den damit einhergehenden Folgetherapien ist ein Therapieziel des frühen NSCLC.

Patienten mit Rezidiv nach einer adjuvanten Behandlung sind ein heterogenes Kollektiv. Einige befinden sich trotz Rezidiv weiterhin in einer kurativen Situation, für andere besteht beispielsweise aufgrund eines zu kurzen behandlungsfreien Intervalls keine Indikation für eine Erstlinienbehandlung nach Leitlinien. Wiederum ein Teil befindet sich in einer inoperablen Situation und wird in der Folge mit einer systemischen Erstlinientherapie behandelt. Dieses Patientenkollektiv ist demnach nicht deckungsgleich mit primär metastasierten NSCLC-Patienten. Die Art der Folgetherapie ist dabei vom behandelnden Arzt zusammen mit dem Patienten in Abhängigkeit des Rezidivmusters, der jeweiligen Tumorausbreitung und der individuellen Situation des Patienten zu bestimmen. Eine regelhaft einheitliche Behandlung dieses Patientenkollektivs ist nicht zu erwarten.

Generell stehen für die Behandlung von Rezidiven eine erneute Operation, Bestrahlung und/oder systemische Therapie zur Verfügung (8). Insbesondere für lokale Rezidive ist eine erneute Operation oder Bestrahlung die empfohlene Therapie. Bei regionären Rezidiven kommt auch eine Bestrahlung oder Radiochemotherapie in Frage. Bei Fernrezidiven hat neben der systemischen Therapie auch eine Bestrahlung von z.B. isolierten Hirnmetastasen oder Knochenmetastasen ihren Stellenwert.

Der Anteil an Patienten, die im Laufe ihrer weiteren Erkrankung eine Operation erhielten, lag bei 21,3 % im Kontrollarm (bezogen auf die Patienten mit Rezidiv) sowie 17,9 % im Atezolizumab-Arm. 51,1 % der Patienten im Kontrollarm sowie 50,0 % der Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten eine Bestrahlung als Folgetherapie. Eine nachfolgende systemische Behandlung erhielten 61,7 % der Patienten im Kontrollarm und 75,0 % im

Atezolizumab-Arm (Tabelle 4-32). Wie zuvor beschrieben weist nicht jeder Patient mit fortschreitender Erkrankung eine Indikation für eine systemische Behandlung, auch bei Feststellung von Fernrezidiven, auf. Bei isolierten Metastasen wie z.B. im Gehirn oder im Knochen kann ausschließlich eine Bestrahlung die Therapie der Wahl sein. Die individuelle Krankheitssituation der Patienten hat ebenfalls Auswirkungen auf mögliche Folgetherapien. So können u.a. ein reduzierter Allgemeinzustand sowie das Vorliegen von multifokaler Metastasierung zur Folge haben, dass Patienten keine weiteren Folgetherapien erhalten können oder möchten.

Tabelle 4-32: Dokumentierte Folgetherapien bezogen auf Patienten mit Rezidiv aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024

Anzahl Patienten mit	Atezolizumab (n=28)	Beobachtendes Abwarten (n=47)
Operation, n (%)	5 (17,9)	10 (21,3)
Bestrahlung, n (%)	14 (50,0)	24 (51,1)
systemische Behandlung, n (%)	21 (75,0)	29 (61,7)

Nur Patienten, für die der Prüfarzt eine systemische Folgetherapie angezeigt sieht (Atezolizumab n=21; Beobachtendes Abwarten n= 29), können in der Folge mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden. Von den Patienten mit dokumentierter systemischer Folgetherapie erhielten im Kontrollarm 58,6 % und im Atezolizumab-Arm 19,0 % der Patienten einen Checkpoint-Inhibitor (Tabelle 4-33). Desweiteren wurden 13,8 % der Patienten im Kontrollarm und 4,8 % der Patienten im Atezolizumab-Arm mit einer zielgerichteten Therapie behandelt. Bei Fortschreiten der Erkrankung muss damit gerechnet werden, dass sich der Mutationsstatus ändert. Aufgrund der klonalen Selektion von Tumorzellen kann es zu einer Veränderung des PD-L1-Status zwischen initialer Diagnose und Rezidiv kommen. In der Literatur ist eine Konkordanz von 54,1 bis 84,7 % zwischen Primärtumor und nachfolgenden Metastasen bezüglich des PD-L1-Status bei Patienten mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen berichtet (78–80). Aus diesem Grund werden Rezidive in der Regel erneut biopsiert und auf den aktuellen PD-L1-Status sowie auf das Vorliegen von Mutationen in Treibergenen untersucht. Diese können Einfluss auf die weitere Therapie haben.

Tabelle 4-33: Erste dokumentierte systemische Folgetherapie bezogen auf Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben, aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26.01.2024

Anzahl Patienten mit erster systemischer Folgetherapie	Atezolizumab (n=21)	Beobachtendes Abwarten (n=29)
Krebsimmuntherapie basierte Behandlung	4 (19,0 %)	17 (58,6 %)
Alleinige Chemotherapie	16 (76,2 %)	8 (27,6 %)
Zielgerichtete Therapien und Kombinationen daraus	1 (4,8 %)	4 (13,8 %)

Die gewählte Art der Behandlung bei Rezidiven in der Studie IMpower010 ist unter Berücksichtigung der aufgetretenen Rezidivmuster, der individuellen Krankheitsituationen und dem Mutationsstatus in beiden Behandlungsarmen adäquat auf die individuelle Situation der Patienten abgestimmt. Eine Therapie mit Atezolizumab reduziert die Anzahl der Rezidive deutlich. Dies spiegelt sich auch in einer deutlich geringeren Gesamtzahl an Folgetherapien im Atezolizumab-Arm wider, bei gleichzeitiger Reduktion des Sterberisikos.

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von den Verträglichkeitsendpunkten

Studie	Operationalisierung
IMpower010	<p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch Prüfarzte über den elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) der Prüfarzte wurden gemäß MedDRA, Version 23.1 kodiert. Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).</p> <p>In die Time-to-Event-Analyse floss das erste UE zu dem aktuell betrachteten Schweregrad ein. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden.</p> <p>Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten (z.B. in Frequenz, Schweregrad oder Charakter), wurden als UE dokumentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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 • <u>Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)</u> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich • lebensbedrohlich • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend • medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>Eine ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung oder einer gemäß Protokoll geplanten Hospitalisierung sollte nicht als SUE berichtet werden. Ebenso sollten Todesfälle, die durch Prüfarzte 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 der Studienmedikation aufgrund von UE</u> <p>Mit dem Endpunkt wurden alle Therapieabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob von Prüfarzte ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde.</p> <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>

Studie	Operationalisierung
	<p>AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation sowie auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (34). UE aus der Datenbank wurden durch SMQ, Sponsor-definierte AEGT sowie HLT den einzelnen AESI zugeordnet. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLT und AEGT für Atezolizumab ist dem Anhang des CSR zu entnehmen (73).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Die vollständigen Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT befinden sich mit den geforderten Schwellenwerten im separatem Anhang 4-G2.</u> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>UE wurden routinemäßig zu jedem Zyklus im eCRF erfasst.</p> <p>Für die Auswertung der Randomisierungsphase wurden alle UE berücksichtigt, die nicht mit dem Wiederauftreten der Erkrankung in Zusammenhang standen und ab Beginn der Behandlung (Atezolizumab-Arm) bzw. der ersten Untersuchung (Kontrollarm) bis einschließlich 30 Tage (bzw. 90 Tage für SUE und AESI) nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm) oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten, je nachdem was zuerst eintrat. Todesfälle sowie SUE und AESI mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation wurden nach Ablauf von 90 Tagen durch den Sponsor weiterhin dokumentiert.</p> <p>Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung zum Ausgangswert, bis sie die Prüfarzte als stabil bewerteten, die Patienten nicht mehr nachbeobachtet werden konnten oder das Einverständnis zurückriefen, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae).</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten ohne ein jeweiliges UE wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der 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 (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm) zensiert, in allen anderen UE-Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm), falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte beruhen auf der Zulassungspopulation-SAF. Diese ist definiert als alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienvisite, unabhängig von der ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung (Atezolizumab/Beobachtendes Abwarten) erfolgt ist. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Verträglichkeitsparameter wurden durch Time-to-Event-Analysen (Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum erstmaligen Auftreten eines UE) mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für die Verträglichkeitsendpunkte nicht. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests ermittelt.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der aktuelle Datenschnitt vom 26. Januar 2024* berücksichtigt. Ergebnisse zu früheren Datenschnitten werden ergänzend im separaten Anhang 4-G1 dargestellt.</p>
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

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

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (81). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 23.1 kodiert (32). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch Prüfarzte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patienten der Zulassungspopulation-SAF ein. Die Zulassungspopulation-SAF ist definiert als alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studiervisite unabhängig von der ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung (Atezolizumab/Beobachtendes Abwarten), erfolgt ist. 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. Weiterhin wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

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

4.3.1.3.1.3.1 Generelle Verträglichkeit

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

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*						
SAF	Patienten mit UE	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	2,46 [1,80; 3,37]; p < 0,0001
	Patienten mit UE ≥ Grad 3	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)	1,98 [0,95; 4,10]; p = 0,0624
	<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	104	20 (19,2)	101	9 (8,9)	2,28 [1,04; 5,01]; p = 0,0346
	<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	104	4 (3,8)	101	3 (3,0)	1,37 [0,31; 6,13]; p = 0,6784
	<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.
	Patienten mit SUE	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)	4,15 [1,39; 12,42]; p = 0,0057
	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	104	20 (19,2)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; p < 0,0001
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt						
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
n.b.: nicht berechenbar						

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

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

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

Die unter der Behandlung mit Atezolizumab aufgetretenen UE bildeten sich bis zum Datenschnitt zu 73,6 % wieder vollständig zurück, im Kontrollarm betrug dieser Anteil 70,3 %.

Patienten mit UE \geq Grad 3

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

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

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

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

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

Im Atezolizumab-Arm bildeten sich alle der vier aufgetretenen UE Grad 4 bis zum Datenschnitt wieder vollständig zurück. Im Kontrollarm zeigte sich für eines der drei aufgetretenen UE im Verlauf der Studie keine Erholung, dieses war jedoch als „in Rückbildung“ dokumentiert.

Patienten mit UE Grad 5

Bis zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024 wurde weder im Atezolizumab-Arm noch im Kontrollarm ein UE Grad 5 dokumentiert.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

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

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

Patienten mit Therapieabbruch der Studienmedikation aufgrund UE

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

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch unter Atezolizumab betraf die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5 Patienten [4,8 %], darunter 3 Patienten [2,9 %] mit dem PT „Pneumonitis“). Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich im separaten Anhang 4-G2.

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

Zusammenfassende Beurteilung der generellen Verträglichkeit

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

Die Gabe von Atezolizumab führte zu einem signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3 sowie SUE zugunsten des Kontrollarms. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede der UE Grad 3 auf SOC- oder PT-Ebene. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von UE Grad 4. Bis zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Januar 2024 traten in keinem der Arme UE Grad 5 auf. Bei den schwerwiegenden UE zeigte sich ausschließlich ein signifikanter Unterschied bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE reversibel. Da die Patienten im Kontrollarm keine aktive Studienmedikation erhielten, zeigte sich eine höhere Abbruchrate im Atezolizumab-Arm.

Die Ergebnisse zur generellen Verträglichkeit zeigen auch unter Einbeziehung des aktuellen Datenschnitts keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale.

4.3.1.3.1.3.2 Spezifische Verträglichkeit

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	
Pop	Endpunkt/Skala	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b				
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*						
SAF	Immunvermittelter Ausschlag	104	19 (18,3)	101	1 (1,0)	20,54 [2,75; 153,44]; < 0,0001
	Immunvermittelte Hepatitis	104	14 (13,5)	101	5 (5,0)	2,87 [1,03; 7,97]; 0,0342
	Immunvermittelte Hypothyreose	104	16 (15,4)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; < 0,0001
	Immunvermittelte Hyperthyreose	104	5 (4,8)	101	2 (2,0)	2,51 [0,49; 12,94]; 0,2556
	Immunvermittelte Pneumonitis	104	6 (5,8)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,0149
	Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	104	2 (1,9)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,1571
	Immunvermittelte Meningoenzephalitis	104	2 (1,9)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,1624
	<i>Immunvermittelte Meningitis</i>	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3244
	<i>Immunvermittelte Enzephalitis</i>	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3244
	Immunvermittelte Kolitis	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3325
	Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3244
	Immunvermittelte toxische Augenentzündung	104	1 (1,0)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,3117
	Autoimmunhämolytische Anämie	104	0 (0)	101	0 (0)	n.b.

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

* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt
a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
n.b.: nicht berechenbar

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation, auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert. Eine präzise Definition der AESI gewährleistet deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmens. Eine umfassende und aktuelle Beschreibung der AESI für Atezolizumab ist im Risiko Management Plan (RMP) zu finden.

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund werden AESI, neben der gesamthaften Betrachtung aller aufgetretenen UE im Abschnitt „generelle Verträglichkeit“, im Folgenden isoliert betrachtet und analysiert. Da AESI UE darstellen, die dementsprechend spezifisch für Atezolizumab definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten im Vergleich zum Kontrollarm ohne aktive Intervention zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits bekannten Sicherheitsprofil überein.

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

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der entsprechenden Ereignisse zeigte sich bei 4 AESI eine Häufung der Ereignisse unter Therapie mit Atezolizumab und ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten des Kontrollarms. Dazu gehören die in Tabelle 4-37 aufgeführten AESI „Immunvermittelte Hepatitis“, „Immunvermittelte Hypothyreose“, „Immunvermittelte Pneumonitis“ und „Immunvermittelter Ausschlag“.

„Immunvermittelte Hepatitis“ trat unter Therapie mit Atezolizumab in höherer Zahl und signifikant früher als im Kontrollarm auf. Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse des AESI „Immunvermittelte Hepatitis“ waren niederen Grades (Grad 1-2: 72,0 % unter Atezolizumab vs. 100,0 % im Kontrollarm). Die PT innerhalb des AESI „Immunvermittelte Hepatitis“, die unter der Therapie mit Atezolizumab bei mehr als einem Patienten dokumentiert wurden, sind „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (8 Patienten; 7,7 %) und „Aspartat Aminotransferase erhöht“ (5 Patienten; 4,8 %). Im Vergleich traten diese PT, „Alanin-Aminotransferase erhöht“ bei 3 Patienten (3,0 %) und „Aspartat Aminotransferase erhöht“ bei 3 Patienten (3,0 %) im Kontrollarm auf. Die dokumentierten AESI entwickelten sich bis zum Datenschnitt häufig wieder vollständig zurück (88,0 % unter Atezolizumab vs. 75,0 % im Kontrollarm).

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

Mit 5 von 6 Ereignissen waren die unter Therapie mit Atezolizumab aufgetretenen AESI „Immunvermittelte Pneumonitis“ größtenteils von milder oder moderater Ausprägung. Ein

Ereignis der aufgetretenen immunvermittelten Pneumonitiden war höheren Grades und 2 wurden als schwerwiegend bewertet. Der Großteil der Pneumonitiden bildete sich im Verlauf der Studie wieder vollständig zurück und lediglich eine Grad 1 Pneumonitis befand sich zum Datenschnitt noch in Rückbildung. Der Zustand einer Grad 2 Pneumonitis war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bekannt. Pneumonitiden wurden im Kontrollarm nicht dokumentiert.

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

Tabelle 4-38: Zeitliche Entwicklung der AESI mit signifikanten Unterschieden zwischen beiden Behandlungsarmen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off aufgetretene und zurückgebildete AESI	Atezolizumab (N = 104)		Beobachtendes Abwarten (N = 101)	
	Gesamtzahl Ereignisse	zurückgebildete Ereignisse	Gesamtzahl Ereignisse	zurückgebildet Ereignisse
	n	n (%)	n	n (%)
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*				
Immunvermittelte Hepatitis	25	22 (88,0)	8	6 (75,0)
<i>Grad 1-2</i>	18	15 (83,3)	8	6 (75,0)
<i>Grad 3-5</i>	7	7 (100)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	1	1 (100)	0	0 (0)
Immunvermittelte Hypothyreose	19	7 (36,8)	0	0 (0)
<i>Grad 1-2</i>	19	7 (36,8)	0	0 (0)
<i>Grad 3-5</i>	0	0 (0)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	0	0 (0)	0	0 (0)
Immunvermittelte Pneumonitis	6	4 (66,7)	0	0 (0)
<i>Grad 1-2</i>	5	3 (60,0)	0	0 (0)
<i>Grad 3-5</i>	1	1 (100)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	2	1 (50)	0	0 (0)
Immunvermittelter Ausschlag	26	19 (73,1)	1	1 (100)
<i>Grad 1-2</i>	25	18 (72,0)	1	1 (100)
<i>Grad 3-5</i>	1	1 (100)	0	0 (0)
<i>schwerwiegend</i>	0	0 (0)	0	0 (0)
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt				

Zusammenfassende Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit

Aufgrund des wirkstoffspezifischen Konzepts der AESI und einer fehlenden aktiven Intervention im Kontrollarm war eine Häufung der untersuchten AESI unter Therapie mit Atezolizumab zu erwarten. In der Studie traten mit einer Zahl von 90 gegenüber 11 zwar mehr AESI unter Atezolizumab-Therapie als im Kontrollarm auf, allerdings waren diese zum Großteil von milder Ausprägung und stellen zudem eine bekannte sowie mit Kortikosteroiden bzw. Substitution gut behandelbare Gruppe immunvermittelter Ereignisse dar. In der Gesamtschau lässt sich demnach festhalten, dass die aufgetretenen AESI größtenteils mild bis moderater Ausprägung und mehrheitlich reversibel waren.

Die Ergebnisse zur spezifischen Verträglichkeit zeigen auch unter Einbeziehung des aktuellen Datenschnitts keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale.

Gesamteinordnung des Verträglichkeitsprofils

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

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

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten 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 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in RCT IMpower010

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

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-39. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Patienten der Zulassungspopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und der Zulassungspopulation-SAF für die Verträglichkeitsendpunkte.

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

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

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

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-40 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Es traten keine

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

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

Tabelle 4-40: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

IMpower010	Anzahl durchgeführter Tests			Anzahl Interaktionen			Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha=0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+V)*	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+V)*		
Alter bei Randomisierung	2	2	4	0	0	0	0,2	nein
Geschlecht per eCRF	2	2	4	0	0	0	0,2	nein
Geografische Region	1	1	2	0	0	0	0,1	nein
Krankheitsstadium per eCRF	2	1	3	0	0	0	0,2	nein
Ethnizität	0	0	0	0	0	0	0	nein
Chemotherapieregime vor Randomisierung	1	0	1	0	0	0	0,1	nein
Tumorhistologie per eCRF	2	0	2	0	0	0	0,1	nein
Raucherstatus	1	0	1	0	0	0	0,1	nein
ECOG-PS bei Randomisierung	2	0	2	0	0	0	0,1	nein
Lymphknotenbefall	2	0	2	0	0	0	0,1	nein
<p>* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner oder gleich ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.</p>								

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

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

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-41 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-41: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a									
	Alter bei Randomisierung	Geschlecht per eCRF	Geografische Region	Krankheitsstadium per eCRF	Ethnizität	Chemotherapieregime vor Randomisierung	Tumorhistologie per eCRF	Raucherstatus	ECOG-PS bei Randomisierung	Lymphknotenbefall
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*										
Mortalität										
OS	0,4691	0,7039	n.i.	0,2226	n.i.	n.i.	0,1919	n.i.	0,7112	0,5004
Morbidität										
DFS	0,8575	0,3382	0,9065	0,1585	n.i.	0,6335	0,2469	0,5173	0,7578	0,4284
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt										
a: Likelihood-Ratio-Test										
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.										

Tabelle 4-42: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest ^a			
		Alter bei Randomisierung	Geschlecht per eCRF	Geografische Region	Krankheitsstadium per eCRF
Endpunkt/Skala					
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*					
Verträglichkeit					
Patienten mit UE		0,4994	0,3855	0,9777	0,6635
Patienten mit UE ≥ Grad 3		0,2228	0,5501	n.i.	n.i.
Patienten mit UE Grad 3		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit UE Grad 4		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit UE Grad 5		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit SUE		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt a: Likelihood-Ratio-Test 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.					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Es traten keine positiven Interaktionstest auf. Die detaillierten Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-G2.

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

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-43: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
IMpower010	Studienberichte (72, 73)
	Studienregistereinträge (64, 65); aus CENTRAL (57, 61, 63)
	Studienpublikation & Erratum (56, 58–60, 62)

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 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit Pembrolizumab

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

Die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab) ist in Abschnitt 4.3.1.1.1 dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-44 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-44 haben den Stand zum 13.08.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-44 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: 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.

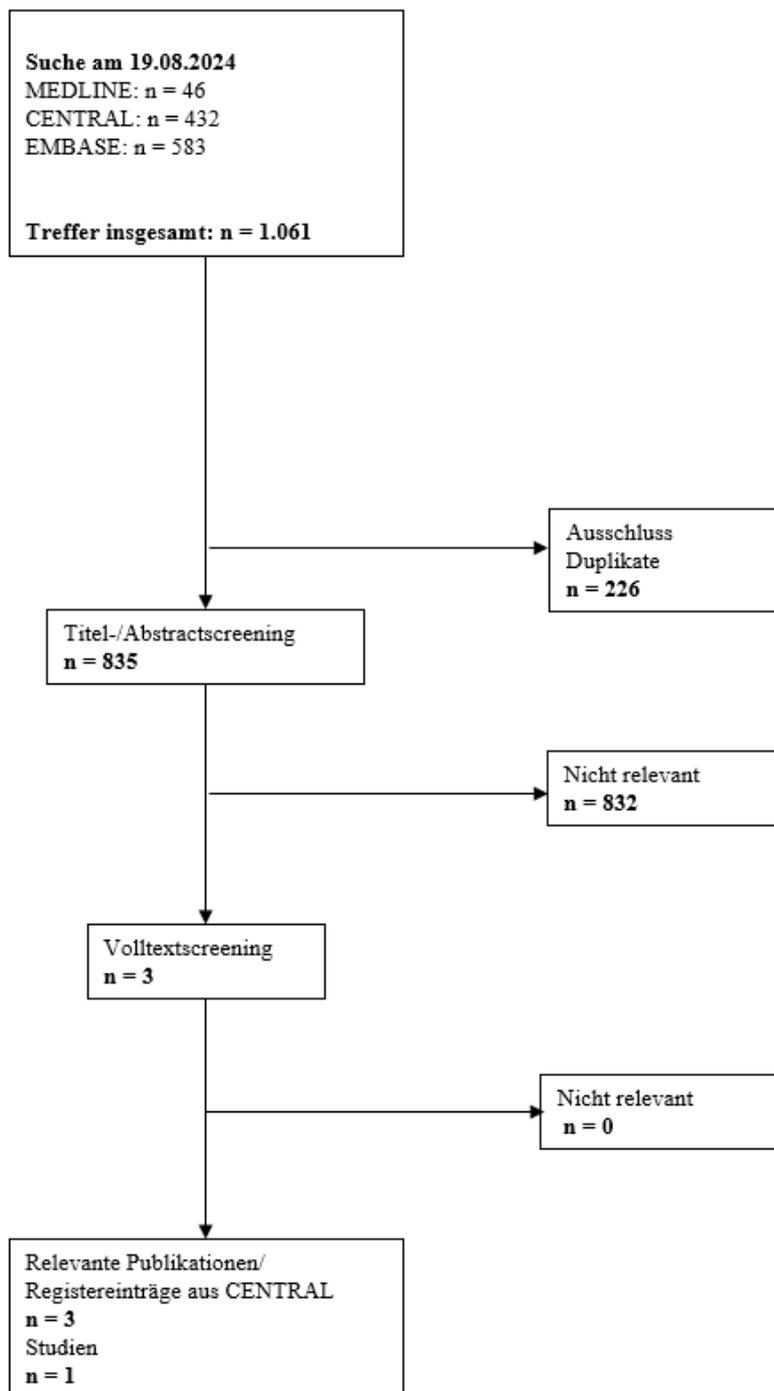


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Pembrolizumab für indirekte Vergleiche

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit Pembrolizumab für einen indirekten Vergleich wurde am 19.08.2024 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A2 dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 1.061 Treffer. Nach Ausschluss von 226 Duplikaten wurden die verbliebenen 835 Treffer einem Screeningprozess (siehe 4.2.3.5) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden.

Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuft Dokumente wurden 3 Artikel anhand der Volltexte beurteilt und 3 davon als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Publikation bzw. Registereinträge zu der Studie KEYNOTE 091 (6, 82, 83).

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab ist bereits im Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

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 4-44) 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 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Pembrolizumab 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)
Studien mit Pembrolizumab				
KEYNOTE 091	Clinicaltrials.gov: (84) EU-CTR: (85)	nein	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-46 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-46 haben den Stand zum 13.08.2024.

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

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine für den indirekten Vergleich relevante Studie mit der ZVT Pembrolizumab identifiziert werden (84, 85). Dabei handelt es sich um die Studie KEYNOTE 091.

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 den EPAR zur Studie KEYNOTE 091 identifiziert werden.

Die Recherchen in den Studienregistern und Ergebnisdatenbanken zur Identifizierung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 bereits beschrieben.

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 4-44) 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 4-47: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Suche nach Pembrolizumab				
KEYNOTE 091	<u>Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1058)</u> Modul 4 (19) Anhang zu Modul 4 (86)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-47 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 4-47 haben den Stand zum 13.08.2024.

Die Suche nach Pembrolizumab auf der Internetseite G-BA am 13.08.2024 ergab zwei bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierten Studie KEYNOTE 091 (19, 86).

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab auf der Webseite des G-BA ist in Abschnitt 4.3.1.1.4 bereits beschrieben.

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 4-48: 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])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab						
IMpower010	ja	ja	nein	ja (72, 73)	ja (57, 61, 63–65).	ja (3, 4, 56, 58–60, 62, 66–71)
Studien mit Pembrolizumab						
KEYNOTE 091	nein	nein	ja	nein	ja (82–85)	ja (6, 19, 86)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Die Informationen aus obiger Tabelle setzt sich aus den Ergebnissen der Suchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4), sowie aus den Ergebnissen der Suchen nach RCT mit Pembrolizumab für indirekte Vergleiche (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) zusammen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-49: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Atezolizumab						
<u>IMpower010</u>	Phase III, RCT, offen, parallel, multi-zentrisch	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB (≥4cm)-IIIA* nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie	<p>Arm A: Atezolizumab (n = 507)</p> <p>Arm B: Beobachtendes Abwarten (n = 498)</p> <p>Zulassungspopulation: Patienten mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko (Stadium II-IIIa*) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie</p> <p>Arm A: N = 106</p> <p>Arm B: N = 103</p>	<p>Laufend, Patientenrekrutierung beendet.</p> <p>Randomisierung erster Patient: 26. Februar 2016</p> <p>Randomisierung letzter Patient: 16. Januar 2019</p> <p>Datenschnitt vom 21. Januar 2021 (Zulassungsdatenschnitt) (konfirmatorische DFS-Analyse)</p> <p>Datenschnitt vom 18. April 2022 (zweiter Datenschnitt) (Analyse OS und Verträglichkeit)</p> <p>Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024 (finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interims-Datenschnitt) (Analyse aller Endpunkte)</p>	<p>Beginn 31. Oktober 2015- noch laufend</p> <p>204 Zentren in 21 Ländern</p> <p><u>Europa und Naher Osten:</u> Russische Föderation 153 Patienten (14 Zentren); Ukraine 131 (10); Spanien 94 (21); Deutschland 75 (19); Frankreich 55 (11); Italien 46 (13); Ungarn 45 (4); Portugal 13 (4); Polen 11 (2); Israel 10 (5); Vereinigtes Königreich 8 (3); Niederlande 6 (3); Rumänien 4 (1)</p> <p><u>Asien-Pazifik:</u> Japan 117 (23); China 75 (11); Taiwan 34 (8); Republik Korea 5 (1); Australien 2 (1); Hongkong 2 (1)</p> <p><u>Nordamerika:</u> Vereinigte Staaten von Amerika 112 (47); Kanada 7 (2)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> DFS (Prüfärzte-basiert) Hierarchisches Test-Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DFS im Stadium II-IIIa mit PD-L1 ≥1 % (SP263) - DFS im Stadium II-IIIa, - DFS in der ITT <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OS - DFS-Rate nach 3 Jahren und 5 Jahren - DFS PD-L1 TC ≥ 50 % (SP263) Stadium II-IIIa-Subpopulation <p><u>Verträglichkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - UE - Immunogenität

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
RCT mit Pembrolizumab (übernommen aus (19))						
KEYNOTE 091	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, dreifach-verblindet, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (T2a ≥ 4 cm), Stadium II oder Stadium IIIA (nach UICC/AJCC-Klassifikation 7) nach vollständiger Resektion	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab (N ^a = 590) Placebo (N ^a = 587) <u>Relevante Teilpopulation Dossier^b:</u> Pembrolizumab (N ^a = 506) Placebo (N ^a = 504) <u>Patientenkollektiv für den indirekten Vergleich: Patienten mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC**</u> Pembrolizumab (N = 143) Placebo (N = 141)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung Behandlung: Bis zu maximal 18 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität ^c Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ^d <u>Datenschnitte:</u> Interimanalyse 1: 10. September 2020 ^e Interimanalyse 2: 20. September 2021 Interimanalyse 3: 24. Januar 2023	178 Studienzentren ^f in 28 Ländern: Australien (4) Belgien (6) Brasilien (8) Dänemark (3) Deutschland (12) Estland (1) Frankreich (7) Griechenland (4) Irland (5) Israel (7) Italien (9) Japan (16) Kanada (2) Lettland (2) Niederlande (4) Österreich (3) Peru (3) Polen (3) Portugal (6) Russland (7) Schweiz (9) Slowenien (2) Spanien (16) Süd-Korea (8)	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Krankheitsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Gesamtüberleben - Nebenwirkungen <u>Explorative Endpunkte:</u> - Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ-5D VAS) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)

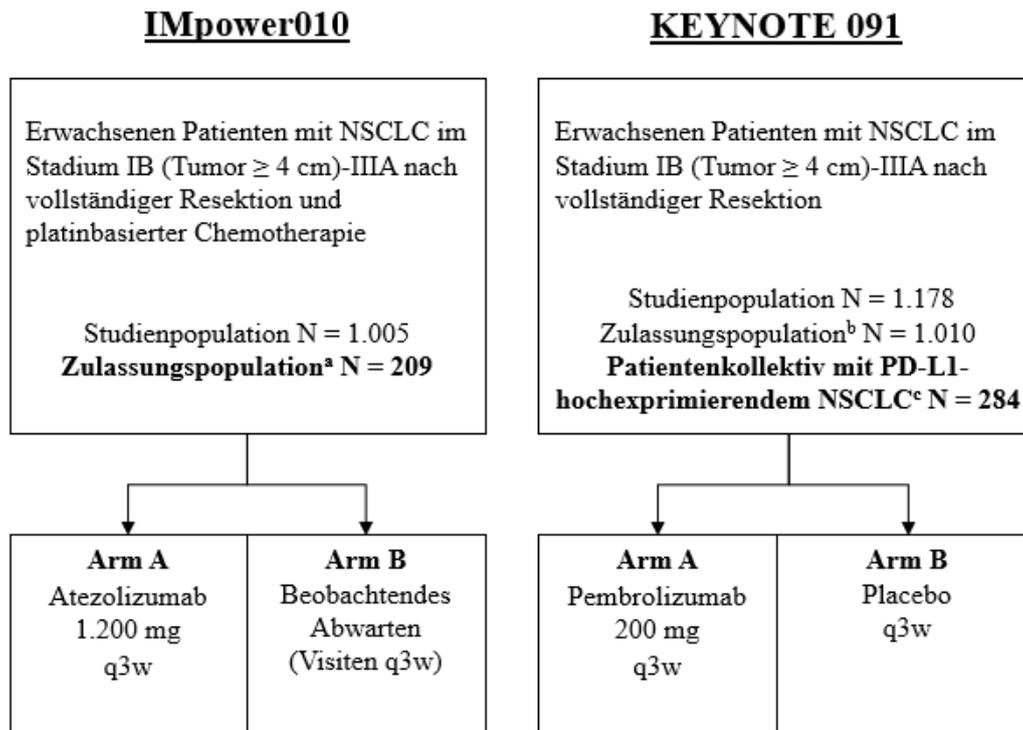
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Tschechien (6) Türkei (5) Ungarn (6) Vereinigtes Königreich (14) <u>Studienperiode:</u> November 2015 – noch laufend	
<p>* nach UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage</p> <p>** Pateintenkollektiv ergänzt zu (19)</p> <p>a: Anzahl der Patient:innen: ITT</p> <p>b: Die relevante Teilpopulation umfasst alle Patien:innten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Studienteilnehmerin/des Studienteilnehmers oder deren/dessen gesetzlicher Vertreter:innen, Entblindung durch die Prüffärztin/den Prüffarzt, MSD oder durch das Notfall-Callcenter, Jedes Fortschreiten oder Wiederauftreten einer Malignität oder jedes Auftreten einer anderen Malignität, die eine aktive Behandlung bedarf, Auftreten interkurrenter Erkrankungen (einschließlich Zweimalignom), die die weitere Behandlung unmöglich machen, Jede mit der Studienintervention zusammenhängende Toxizität, die einen dauerhaften Abbruch der Behandlung begründet, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin/des Prüffarztes, Gesundheitszustand oder persönliche Umstände der Studienteilnehmer:innen, die nach Ansicht der Prüffärztin/des Prüffarztes und/oder der Sponsorin/des Sponsors einen dauerhaften Abbruch der Behandlung begründen (andernfalls unnötiges Risiko), Schwangerschaft, Non-Compliance oder administrative Gründe</p> <p>d: Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>e: Da bei der ersten Interimanalyse noch keine Überlegenheit im Endpunkt Krankheitsfreies Überleben gezeigt werden konnte, erfolgten keine weiteren Auswertungen zu diesem Datenschnitt</p> <p>f: Es sind ausschließlich diejenigen Studienzentren angegeben, aus denen mindestens ein:e Patient:in in die Intention-To-Treat Teilpopulation randomisiert wurde</p>						

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

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

Studie	Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten (Vergleichsarm)	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
RCT mit Pembrolizumab (übernommen aus (19))			
KEYNOTE 091	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-49)	Placebo i. v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-49)	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche gleichzeitige onkologische Behandlung (Operation, Radiotherapie, systemische Therapie) • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab • Immunsuppressiva, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement angewendet werden • Immunmodulatoren • Systemische Glukokortikoide mit einem Äquivalent von mehr als 7,5 mg Prednison (mit Ausnahme von Patient:innen, die während der Studie Endokrinopathien entwickelten, die eine Hormonersatztherapie erforderten) • Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung und während der Studienteilnahme



^a Erwachsene Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-IIIa (nach UICC 7). Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen sind **nicht** von der Zulassung umfasst.

^b Erwachsene Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien IB (Tumor \geq 4 cm)-IIIa (nach UICC 7). Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen sind von der Zulassung umfasst.

^c Erwachsene Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien IB (Tumor \geq 4 cm)-IIIa (nach UICC 7) inkl. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen.

Abbildung 10: Vergleich des Studiendesigns der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091

Die Studie IMpower010 schloss Patienten mit NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm)-IIIa (nach UICC 7) nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinbasierter Chemotherapie unabhängig vom PD-L-Expressionsstatus ein.

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab wurde durch die Zulassung eingeschränkt auf Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem (PD-L1 \geq 50 % TC) NSCLC im Stadium II-IIIa (UICC 7) nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinbasierter Chemotherapie. Patienten im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen sind von der Zulassung nicht umfasst.

Die für den indirekten Vergleich identifizierte Studie KEYNOTE 091 schloss Patienten mit NSCLC im Stadium IB (T2a \geq 4 cm)-IIIa (nach UICC 7) mit hohem Rezidivrisiko nach

vollständiger Resektion unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus ein. Im Gegensatz zur IMpower010, schloss die Studie KEYNOTE 091 sowohl Patienten ein, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhielten als auch Patienten, die eine solche nicht erhielten.

Nach einer Einschränkung der Zulassung von Pembrolizumab auf Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie erhielten entspricht das Anwendungsgebiet dem von Atezolizumab im Hinblick auf die adjuvante Chemotherapie. Abweichend zu Atezolizumab sind Patienten mit einem PD-L1-Status < 50 %, im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen und ALK-Fusionen vom Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst.

Für den indirekten Vergleich herangezogene Patientenkollektive der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091

Für die IMpower010 wird die Zulassungspopulation für den indirekten Vergleich herangezogen.

Für die KEYNOTE 091 wurden nur Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie für den indirekten Vergleich berücksichtigt, analog der Zulassungspopulation von Atezolizumab. Dafür werden Subgruppen-Analysen für Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC aus dem Nutzendossier von Pembrolizumab herangezogen. Diese Analysen stellen die beste verfügbare Näherung an die Zulassungspopulation von Atezolizumab dar.

Im Folgenden werden die Baseline- und Krankheitscharakteristika für den indirekten Vergleich beschrieben.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
Alter bei Randomisierung* (in Jahren)			
n	106	103	209
Mittelwert (SD)	60,9 (8,5)	61,2 (8,8)	61,1 (8,7)
Median	62	62	62
Min – Max	34 – 77	36 – 84	34 – 84
Altersgruppe bei Randomisierung* (Anzahl %)			
n	106	103	209
< 65	65 (61,3)	62 (60,2)	127 (60,8)
≥ 65	41 (38,7)	41 (39,8)	82 (39,2)

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
Geschlecht per eCRF (Anzahl [%])			
n	106	103	209
Männlich	84 (79,2)	73 (70,9)	157 (75,1)
Weiblich	22 (20,8)	30 (29,1)	52 (24,9)
Ethnizität (Anzahl [%])			
n	106	103	209
Asiatisch	31 (29,2)	24 (23,3)	55 (26,3)
Kaukasisch	71 (67,0)	77 (74,8)	148 (70,8)
Weitere	2 (1,9)	0 (0)	2 (1,0)
Unbekannt	2 (1,9)	2 (1,9)	4 (1,9)
Geografische Region			
n	106	103	209
Asien-Pazifik (inkl. Australien)	30 (28,3)	24 (23,3)	54 (25,8)
Europa und Naher Osten	66 (62,3)	68 (66,0)	134 (64,1)
Nordamerika	10 (9,4)	11 (10,7)	21 (10,0)
ECOG-PS bei Randomisierung* (Anzahl [%])			
n	106	103	209
0	66 (62,3)	53 (51,5)	119 (56,9)
1	40 (37,7)	49 (47,6)	89 (42,6)
2	0 (0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Raucherstatus (Anzahl [%])			
n	106	103	209
Niemals	11 (10,4)	10 (9,7)	21 (10,0)
Aktuell	16 (15,1)	21 (20,4)	37 (17,7)
Ehemalig	79 (74,5)	72 (69,9)	151 (72,2)
Tumorhistologie per eCRF			
n	106	103	209
Plattenepithelial	47 (44,3)	45 (43,7)	92 (44,0)
Nicht-plattenepithelial	59 (55,7)	58 (56,3)	117 (56,0)
Größter Tumordurchmesser (in cm)			
n	106	103	209
Mittelwert (SD)	4,56 (2,38)	4,77 (2,55)	4,67 (2,46)
Median	4,1	4,2	4,2
Min – Max	1,0 – 13,5	1,0 – 12,5	1,0 – 13,5

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
Lokalisation des Primärtumors (Anzahl [%])			
n	106	103	209
Links	48 (45,3)	41 (39,8)	89 (42,6)
Rechts	58 (54,7)	62 (60,2)	120 (57,4)
Krankheitsstadium per eCRF (Anzahl [%])			
n	106	103	209
IIA	31 (29,2)	33 (32,0)	64 (30,6)
IIB	27 (25,5)	15 (14,6)	42 (20,1)
IIIA	48 (45,3)	55 (53,4)	103 (49,3)
Deskriptor des Primärtumors, pathologische Angabe (Anzahl [%])			
n	106	103	209
T1a	11 (10,4)	11 (10,7)	22 (10,5)
T1b	14 (13,2)	5 (4,9)	19 (9,1)
T2a	27 (25,5)	37 (35,9)	64 (30,6)
T2b	15 (14,2)	18 (17,5)	33 (15,8)
T3	35 (33,0)	25 (24,3)	60 (28,7)
T4	4 (3,8)	6 (5,8)	10 (4,8)
TX	0 (0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Deskriptor der Lymphknoten, pathologische Angabe (Anzahl [%])			
n	106	103	209
N0	30 (28,3)	20 (19,4)	50 (23,9)
N1	39 (36,8)	43 (41,7)	82 (39,2)
N2	37 (34,9)	40 (38,8)	77 (36,8)
Deskriptor der Fernmetastasen (Anzahl [%])			
n	106	103	209
M0	106 (100)	103 (100)	209 (100)
Zeit von der letzten Operation bis erste Behandlung in Rekrutierungsphase (in Monaten)			
n	106	103	209
Mittelwert (SD)	1,88 (0,55)	1,76 (0,50)	1,82 (0,53)
Median	1,81	1,68	1,74
Min – Max	1,0 – 4,0	0,8 – 3,0	0,8 – 4,0
≤ 60 Tage	68 (64,2)	68 (66,0)	136 (65,1)
> 60 Tage	38 (35,8)	35 (34,0)	73 (34,9)
Zeit von der letzten Operation bis erste Behandlung in Randomisierungsphase (in Monaten)			
n	104	101	205
Mittelwert (SD)	5,28 (0,78)	4,95 (0,92)	5,12 (0,86)
Median	5,22	5,03	5,13
Min – Max	3,5 – 7,7	2,3 – 7,2	2,3 – 7,7

Studie IMpower010	Atezolizumab N = 106	Beobachtendes Abwarten N = 103	Total N = 209
Mikroskopisch freie Absetzungsränder (Anzahl [%])			
n	106	103	209
ja	106 (100)	103 (100)	209 (100)
Art der Operation# (Anzahl [%])			
n	106	103	209
Lobektomie	76 (71,7)	74 (71,8)	150 (71,8)
Sleeve-Lobektomie	2 (1,9)	1 (1,0)	3 (1,4)
Bilobektomie	7 (6,6)	7 (6,8)	14 (6,7)
Pneumonektomie	20 (18,9)	20 (19,4)	40 (19,1)
Sonstige	2 (1,9)	2 (1,9)	4 (1,9)
Lymphknotenentnahme# (Anzahl [%])			
n	106	103	209
systematisch	88 (83,0)	84 (81,6)	172 (82,3)
selektiv	18 (17,0)	20 (19,4)	38 (18,2)
nein	1 (0,9)	2 (1,9)	3 (1,4)
Anzahl der Chemotherapie-Zyklen in der Rekrutierungsphase			
Cisplatin n (%)	106 (100)	103 (100)	209 (100)
Anzahl Patienten mit 4 Zyklen (%)	92 (86,8)	84 (81,6)	176 (84,2)
Docetaxel n (%)	13 (12,3)	19 (18,4)	32 (15,3)
Anzahl Patienten mit 4 Zyklen (%)	13 (100)	17 (89,5)	30 (93,8)
Gemcitabin n (%)	20 (18,9)	16 (15,5)	36 (17,2)
Anzahl Patienten mit 4 Zyklen (%)	18 (90,0)	10 (62,5)	28 (77,8)
Pemetrexed n (%)	29 (27,4)	32 (31,1)	61 (29,2)
Anzahl Patienten mit 4 Zyklen (%)	27 (93,1)	27 (84,4)	54 (88,5)
Vinorelbin n (%)	44 (41,5)	36 (35,0)	80 (38,3)
Anzahl Patienten mit 4 Zyklen (%)	34 (77,3)	31 (86,1)	65 (81,3)
* entspricht dem letzten erhobenen Wert vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation in der Randomisierungsphase			
# Doppelnennungen enthalten			

Für die Studie KEYNOTE 091 liegen keine Charakteristika für das relevante Patientenkollektiv vor, das für den indirekten Vergleich herangezogen wird. Als beste Näherung werden im vorliegenden Nutzendossier die Charakteristika der Studienpopulation mit hohem PD-L1-Expressionsstatus (ohne Eingrenzung auf platinbasierte Chemotherapie) aus O'Brien et al. 2022 dargestellt (6). Die Charakteristika der Zulassungspopulation (ohne Eingrenzung bezüglich des PD-L1-Status) sind im Nutzendossier von Pembrolizumab dargestellt (19).

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT KEYNOTE 091 Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (6)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 091 ^a		
	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (6)		
	Pembrolizumab N ^b = 168	Placebo N ^b = 165	Total N ^c = 333
Alter (Jahre)			
Median (Q1; Q3)	64,5 (60,0; 69,5)	65,0 (58,0; 71,0)	65 (n.b; n.b.)
Altersgruppe, n (%)			
< 65	84 (50%)	82 (50%)	166 (50%)
≥ 65	84 (50%)	83 (50%)	167 (50%)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	121 (72%)	116 (70%)	237 (71%)
Weiblich	47 (28%)	49 (30%)	96 (29%)
Ethnizität, n (%)			
Indigene Amerikaner oder Alaskische Ureinwohner	1 (1%)	0	1 (0%)
Asiatisch	29 (17%)	29 (18%)	58 (17%)
Mehrere	0	1 (1%)	1 (0%)
Weitere	3 (2%)	1 (1%)	4 (1%)
Kaukasisch	128 (76%)	127 (77%)	255 (77%)
Unbekannt	7 (4%)	7 (4%)	14 (4%)
Geografische Region, n (%)			
Asien	29 (17%)	29 (18%)	58 (17%)
Osteuropa	31 (18%)	30 (18%)	61 (18%)
Westeuropa	90 (54%)	89 (54%)	179 (54%)
Rest der Welt	18 (11%)	17 (10%)	35 (11%)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)			
0	116 (69%)	101 (61%)	217 (65%)
1	52 (31%)	64 (39%)	116 (35%)
Raucherstatus, n (%)			
Niemals	14 (8%)	13 (8%)	27 (8%)
Ehemalig	130 (77%)	123 (75%)	253 (76%)
Aktuell	24 (14%)	29 (18%)	53 (16%)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 091 ^a		
	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (6)		
	Pembrolizumab N ^b = 168	Placebo N ^b = 165	Total N ^c = 333
Histologie, n (%)			
Plattenepithelial	65 (39%)	60 (36%)	125 (38%)
Nicht-Plattenepithel	103 (61%)	105 (64%)	208 (62%)
Krankheitsstadium, n (%)			
IB	21 (13%)	22 (13%)	43 (13%)
II	95 (57%)	93 (56%)	188 (56%)
IIIA	52 (31%)	50 (30%)	102 (31%)
Deskriptor der Lymphknoten (pN)			
N0	47 (28%)	59 (36%)	106 (32%)
N1	84 (50%)	72 (44%)	156 (47%)
N2	37 (22%)	34 (21%)	71 (21%)
Adjuvante Chemotherapie erhalten, n (%)			
Nein	25 (15%)	24 (15%)	49 (15%)
Ja ^d	143 (85%)	141 (85%)	284 (85%)
1-2 Zyklen	8 (5%)	8 (5%)	16 (5%)
3-4 Zyklen	135 (80%)	133 (81%)	268 (80%)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)			
Nein	57 (34%)	67 (41%)	124 (37%)
Ja	6 (4%)	5 (3%)	11 (3%)
Unbekannt	105 (63%)	93 (56%)	198 (59%)
ALK-Translokation			
Nein	55 (33%)	58 (35%)	113 (34%)
Ja	3 (2%)	0	3 (1%)
Unbekannt	110 (65%)	107 (65%)	217 (65%)
<p>a: Datenschnitt: 24. Januar 2023</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC inkl. Patienten ohne platinbasierte Chemotherapie (ca. 15 %)</p> <p>c: Eigene Berechnung ergänzt zu (6)</p> <p>d: Alle Patienten erhielten entweder eine Cisplatin-basierte, eine Carboplatin-basierte oder eine Cisplatin-basierte und Carboplatin-basierte Therapie. Von allen Patienten, die einer Behandlung mit Pembrolizumab versus Placebo zugeteilt wurden, erhielten 301 (51 %) von 590 versus 307 (52 %) von 587 Teilnehmern nur ein Cisplatin-basiertes Regime, 184 (31 %) versus 171 (29 %) nur ein Carboplatin-basiertes Regime und 21 (4 %) versus 26 (4 %) erhielten sowohl ein Cisplatin-basiertes als auch ein Carboplatin-basiertes Regime.</p> <p>n.b.: nicht berechenbar</p>			

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

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

IMpower010

Die Beschreibung der Studie befindet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

KEYNOTE 091

Design der Studie (übernommen aus (19))

Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patienten, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten als auch Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Gemäß Zulassung ist für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab nur die Teilpopulation der Patienten, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten, relevant (Zulassungspopulation). Insgesamt wurden 1.177 Patienten in die Studie KEYNOTE 091 eingeschlossen. Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation des Pembrolizumab-Dossiers umfasst 1.010 Patienten. Im Folgenden wird nur die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation beschrieben.

In den Interventionsarm (Pembrolizumab) wurden 506 Patienten randomisiert, von denen 496 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 261 Patienten (52,6 %) haben die Studienmedikation abgeschlossen und 235 Patienten (47,4 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Toxizität aufgrund der Studienmedikation (96 Patienten, 19,4 %) oder Rezidiv/Rückfall oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression (59 Patienten, 11,9 %).

In den Kontrollarm (Placebo) wurden 504 Patienten randomisiert, von denen 499 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 324 Patienten (64,9 %) haben die Studienmedikation abgeschlossen und 175 Patienten (35,1 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie waren Rezidiv/Rückfall oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression (109 Patienten, 21,8 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie KEYNOTE 091 sind der Abbildung 17 zu entnehmen (Anhang 4-E).

Folgende Analysepopulationen wurden im Nutzendossier für Pembrolizumab zur Studie KEYNOTE 091 berichtet:

Im Rahmen der Zulassung wurde die Analysepopulation eingeschränkt.

Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhielten als auch Patienten, die eine solche nicht erhielten. Basierend auf der Zulassung wurde die Studienpopulation für das Nutzendossier zu Pembrolizumab eingeschränkt auf die Teilpopulation der Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhielten (Pembrolizumab [N = 506]; Kontrollarm [N = 504]). Diese wird im Folgenden als Zulassungspopulation bezeichnet.

Die Datenanalyse bezüglich der Endpunkte zur Wirksamkeit erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Die All Patients as Treated (APaT)-Population wurde als die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit definiert und umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben (19).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (übernommen aus (19))

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein maßgeblicher Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab.

Vergleichbarkeit der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091***Studiendesign***

Die Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 sind randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale Phase III-Studien mit Zentren in Europa (darunter auch Deutschland), Asien-Pazifik, Südamerika (nur KEYNOTE 091) und Nordamerika (IMpower010: 204 Zentren in 21 Ländern, KEYNOTE 091: 182 Zentren in 29 Ländern).

Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie gegenüber Beobachtendem Abwarten bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm)-IIIA nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie (86 % der Patienten in der KEYNOTE 091). In der Studie IMpower010 wurde ein offenes Studiendesign gewählt; die Studie KEYNOTE 091 war dreifach-verblindet. Die ersten Patienten wurden in beiden Studien in den Jahren 2015/2016 eingeschlossen. Der letzte Patient wurde jeweils in den Jahren 2019/2020 eingeschlossen.

Die Patienten wurden jeweils 1:1 in die Behandlungsarme mit ähnlichen Stratifikationsfaktoren randomisiert. In der Studie IMpower010 wurde eine Stratifizierung nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial), Krankheitsstadium (Stadium IB vs. Stadium II vs. Stadium IIIA) und PD-L1-Expressionstatus (TC/2/3 und jegliches IC vs. TC0/1 und IC/2/3 vs. TC0/1 und IC0/1 mittels SP142-ICH-Assay), vorgenommen. Die Randomisierung in der Studie KEYNOTE 091 erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), adjuvante Chemotherapie (keine adjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie), PD-L1-Status (negativ [TPS < 1 %] vs. schwach positiv [TPS = 1-49 %] vs. stark positiv [TPS ≥ 50 %]) und Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Asien vs. Rest der Welt).

Patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Tumoransprechen sowie Verträglichkeit. In der Studie KEYNOTE 091 wurden außerdem die patientenberichteten Endpunkte Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels den Fragebögen EORTC QLQ-C30/LC13 sowie der Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS erhoben.

Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind überwiegend vergleichbar, siehe Tabelle 4-53. Die Patienten wurden in die IMpower010 unabhängig ihres PD-L1-Status eingeschlossen, die Zulassung von Atezolizumab wurde jedoch auf Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC eingeschränkt. Patienten ohne platinbasierte Chemotherapie wurden zwar in die Studie KEYNOTE 091 eingeschlossen, die Zulassung von Pembrolizumab wurde jedoch auf Patienten eingeschränkt, die eine platinbasierte Chemotherapie erhielten.

Tabelle 4-53: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 im Vergleich

Wesentliche Ein- Ausschlusskriterien	IMpower010	KEYNOTE 091
Demografie	Alter \geq 18 Jahre	Alter \geq 18 Jahre
Erkrankung	NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm)-IIIA	NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm)-IIIA
Resektion	Vollständige Resektion vor Studieneinschluss	Vollständige Resektion vor Studieneinschluss
Allgemeinzustand	ECOG-PS von 0 oder 1	ECOG-PS von 0 oder 1
Vorbehandlung	Adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Adjuvante Chemotherapie nicht obligatorisch, wird aber für Patienten im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm) erwogen und für die Stadien II und IIIA dringend empfohlen.** 86 % erhielten eine adjuvante platinbasierte Therapie.
PD-L1-Status	Einschluss in der Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Status*	Einschluss in der Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Status
Organfunktion	Angemessene Organfunktion	Angemessene Organfunktion
* Von der Zulassung eingeschlossen sind nur Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC		
** Von der Zulassung eingeschlossen sind nur Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie		

Patientenkollektive mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden

Für den indirekten Vergleich wurden nur Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie berücksichtigt (entsprechend der Zulassungspopulation von Atezolizumab). In der Studie KEYNOTE 091 liegen Auswertungen für Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC nur als Subgruppenanalysen vor.

Dieses Patientenkollektiv beinhaltet abweichend von der Zulassungspopulation von Atezolizumab auch Patienten im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen und ALK-Fusionen. Dadurch ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auszuschliessen. Subgruppen-Analysen zu Patienten im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen aus dem Nutzendossier von Pembrolizumab zeigen, dass diese Patienten stärker von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren, als Patienten in anderen Stadien bzw. ohne bestätigte EGFR-Mutationen. Da diese Patienten nicht in der Zulassungspopulation von Atezolizumab enthalten sind, ist davon auszugehen, dass sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zugunsten von Pembrolizumab darstellt. Im Patientenkollektiv für Pembrolizumab mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC befinden sich

maximal 3 Patienten mit einer ALK-Fusion (siehe Tabelle 4-52), so dass diese Abweichung der Patientenkollektive zu vernachlässigen ist.

Für die Studie KEYNOTE 091 liegen keine Charakteristika für das relevante Patientenkollektiv vor, das für den indirekten Vergleich herangezogen wird. Als beste Näherung an die Zulassungspopulation werden im vorliegenden Nutzendossier die Charakteristika der Studienpopulation mit hohem PD-L1-Expressionsstatus (ohne Eingrenzung auf platinbasierte Chemotherapie) aus O'Brien et al. 2022 herangezogen (6). Lediglich 15 % der Patienten in dieser Population haben keine platinbasierte Chemotherapie erhalten (siehe Tabelle 4-52).

Die Merkmale „medianes Alter“ und „Geschlecht“ sind zwischen den hier betrachteten Patientenpopulationen der beiden Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 weitestgehend ausgeglichen. Das mediane Alter betrug in der Studie IMpower010 62 Jahre und in der Studie KEYNOTE 091 65 Jahre. Es sind in beiden Populationen mehrheitlich Männer eingeschlossen (IMpower010: 75 %, KEYNOTE 091: 71 %). Ebenfalls sind in beiden Studien mehrheitlich Patienten mit kaukasischer/weißer Abstammung (IMpower010: 71 %; KEYNOTE 091: 77 %) eingeschlossen (siehe Tabelle 4-52).

In Bezug auf die Region waren die betrachteten Patientenpopulationen ebenfalls vergleichbar (IMpower010: Europa und Naher Osten: 64 %, Asien-Pazifik: 26 %; KEYNOTE 091: Ost- und Westeuropa: 72 %, Asien: 17 %).

In der Zulassungspopulation der Studie IMpower010 befanden sich 72 % ehemalige Raucher, in der Population der Studie KEYNOTE 091 mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (ohne Eingrenzung auf platinbasierte Chemotherapie) waren es 76 %.

Auch in Hinblick auf den ECOG-PS sind die hier betrachteten Patientenpopulationen hinreichend vergleichbar (IMpower010: ECOG-PS 1 43 %; KEYNOTE 091: ECOG PS 1 35 %).

Der Anteil Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie beträgt in der IMpower010 56 % und in der KEYNOTE 091 62 %.

Zusammenfassend zeigt die als Näherung an das für den indirekten Vergleich herangezogene Patientenkollektiv betrachtete Patientenpopulation der KEYNOTE 091 mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC keine wesentlichen Unterschiede in den beschriebenen Baseline- und Krankheitscharakteristika im Vergleich zur Zulassungspopulation von Atezolizumab. Gleiches gilt für die Baseline- und Krankheitscharakteristika der Zulassungspopulation von Pembrolizumab (19).

Brückenkompator Beobachtendes Abwarten

Die Kontrollarme der Studien IMpower010 (BSC) sowie KEYNOTE 091 (Placebo) sind so umgesetzt, dass Patienten eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung durch Röntgenaufnahmen und/oder CT-Bildgebung erhalten. Es gibt keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-

neoplastische Behandlung, da Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten. Laut IQWiG und G-BA entspricht der jeweilige Kontrollarm der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (4, 55). Damit ist die Voraussetzung eines einheitlichen Brückenkomparators hinreichend erfüllt.

Patientenrelevante Endpunkte und deren Erhebungszeitpunkte

Patientenrelevante Endpunkte, die in beiden Studien erhoben wurden, sind Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben sowie Verträglichkeit.

Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Erhebungszeitpunkte für das Gesamtüberleben waren in den Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 vergleichbar. Das Gesamtüberleben wurde nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation (oder Placebo) bzw. der Visiten im Kontrollarm alle 3 Monate erfasst.

Das Krankheitsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. In beiden Studien wurde das DFS durch den Prüfarzt beurteilt.

Die Erhebungszeitpunkte der Verträglichkeit sind zwischen den Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 vergleichbar: UE wurden in beiden Studien bis 30 Tage bzw. SUE bis 90 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Die generelle Verträglichkeit wurde in der Studie IMpower010 als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines UE, $UE \geq \text{Grad } 3$, SUE oder Therapieabbruch aufgrund von UE operationalisiert. Da in der Studie IMpower010 die Verträglichkeitsparameter durch Time to Event-Analysen (Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum erstmaligen Auftreten eines UE) analysiert wurden und bei der Studie KEYNOTE 091 mittels relativem Risiko, lassen sich die Verträglichkeitsendpunkte nur deskriptiv gegenüberstellen.

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. Für Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC liegen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Pembrolizumab keine Daten vor.

Es ergeben sich somit folgende mögliche Endpunkte für den indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab:

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität OS	Morbidität DFS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
IMpower010	ja	ja	nein	nein*
KEYNOTE 091	ja	ja	nein	nein*
* Die Ergebnisse zur Verträglichkeit können aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethodik der Studien nur deskriptiv gegenübergestellt werden.				

Datenschnitte

Für den indirekten Vergleich wird jeweils der finale und für die Nutzenbewertung herangezogene DFS-Datenschnitt verwendet (siehe Tabelle 4-55). Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt dabei 46,7 Monate (KEYNOTE 091) und 64,7 Monate (IMpower010) für die Gesamtpopulationen der Studien. Die Hochrisikophase für ein Rezidiv ist von der Nachbeobachtungszeit in beiden Studien abgedeckt.

Tabelle 4-55: Übersicht der dargestellten Datenschnitte und Nachbeobachtungszeiten der RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Datenschnitt	Bedeutung	Mediane Nachbeobachtungsdauer
IMpower010	26.01.2024	Aktueller Datenschnitt (Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt)	64,7 Monate für die gesamte Studienpopulation
KEYNOTE 091	24.01.2023	Aktueller Datenschnitt (finaler DFS- Datenschnitt; Interimanalyse 3)	46,7 Monate für die gesamte Studienpopulation

FAZIT Vergleichbarkeit der Studien

Die beiden Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 weisen ein annähernd identisches Studiendesign auf. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind überwiegend vergleichbar.

Für den indirekten Vergleich wurden nur Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie berücksichtigt, entsprechend der Zulassungspopulation von Atezolizumab. In der Studie KEYNOTE 091 liegen Auswertungen für Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC nur als Subgruppenanalysen vor.

Dieses Patientenkollektiv beinhaltet abweichend von der Zulassungspopulation von Atezolizumab auch Patienten im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen und ALK-Fusionen. Dadurch ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht auszuschließen. Subgruppen-Analysen zu Patienten im Stadium IB sowie mit EGFR-Mutationen aus dem Nutzendossier von Pembrolizumab zeigen, dass diese Patienten stärker von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren, als Patienten in anderen Stadien bzw. ohne

bestätigte EGFR-Mutationen. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs ergäbe sich demnach zugunsten von Pembrolizumab. Die Anzahl an Patienten mit ALK-Fusion im relevanten Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 ist zu vernachlässigen.

Die als Näherung an das für den indirekten Vergleich herangezogene Patientenkollektiv betrachtete Patientenpopulation der KEYNOTE 091 mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (ohne Eingrenzung auf platinbasierte Chemotherapie) zeigt keine wesentlichen Unterschiede in den beschriebenen Baseline- und Krankheitscharakteristika im Vergleich zur Zulassungspopulation von Atezolizumab. Gleiches gilt für die Baseline- und Krankheitscharakteristika der Zulassungspopulation von Pembrolizumab (19).

Die Kontrollarme der Studien IMpower010 (BSC) sowie KEYNOTE 091 (Placebo) sind so umgesetzt, dass Patienten eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven erhalten. Laut IQWiG und G-BA entspricht der jeweilige Kontrollarm der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (4, 55). Damit ist die Voraussetzung eines einheitlichen Brückenkomparators hinreichend erfüllt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben sind Operationalisierung und Zeitpunkte der Datenerhebung in der IMpower010 und der KEYNOTE 091 vergleichbar. Für diese Endpunkte wird daher ein indirekter Vergleich durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Verträglichkeit in der Studie KEYNOTE 091 kann zur Verträglichkeit kein indirekter Vergleich mit der Studie IMpower010 durchgeführt werden. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit werden nur deskriptiv gegenübergestellt.

Bei den für den indirekten Vergleich herangezogenen Datenschnitten handelt es sich in beiden Studien um den finalen und für die Nutzenbewertung herangezogenen DFS-Datenschnitt.

Zusammenfassend sind die beiden Studien, die herangezogenen Patientenkollektive und Datenschnitte sowie die Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben damit insgesamt hinreichend vergleichbar, um einen validen indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab durchführen zu können.

Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der relevanten Patientenkollektive/Studienpopulationen beider Einzelstudien sind bereits als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext belegt worden (Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Insgesamt lassen sich somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Person			
IMpower010	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

IMpower010

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

KEYNOTE 091

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft (19).

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 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität OS	Morbidität DFS	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
IMpower010	ja	ja	nein	nein*
KEYNOTE 091	ja	ja	nein	nein*
* Die Ergebnisse zur Verträglichkeit können aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethodik der Studien nur deskriptiv gegenübergestellt werden.				

Der indirekte Vergleich wird für die Endpunkte zur Mortalität und zur Morbidität durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Verträglichkeit für die relevanten Patientenkollektive kann zur Verträglichkeit kein indirekter Vergleich der Studie KEYNOTE 091 mit der Studie IMpower010 durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Mortalität

4.3.2.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT

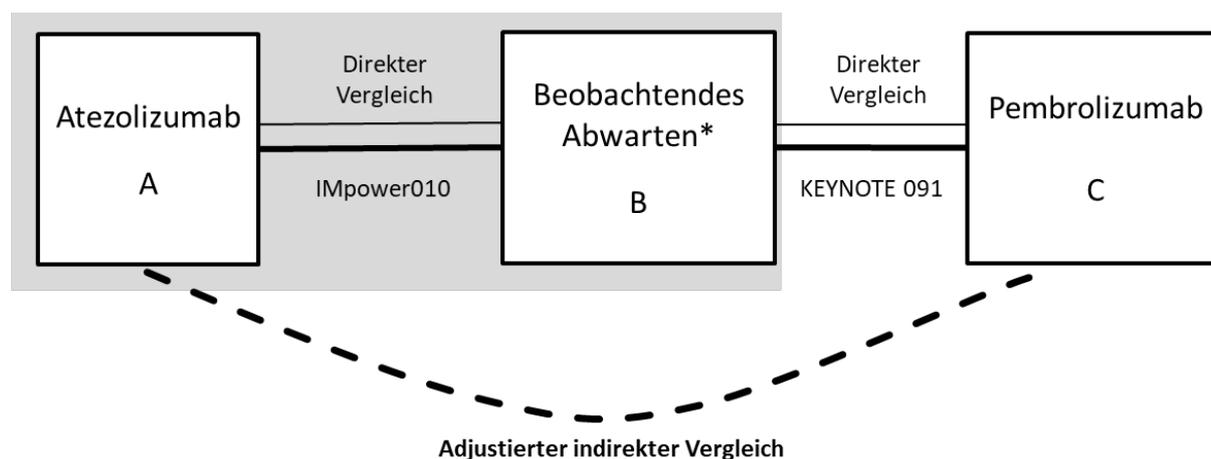
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 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 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten	Pembrolizumab
1	IMpower010	•	•	
1	KEYNOTE 091		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



*operationalisiert als Best Supportive Care in IMpower010 und verblindete Placebogabe in KEYNOTE 091

Abbildung 11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
IMpower010	Siehe Tabelle 4-22
KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle zwölf Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Nach dem fünften Studienjahr werden die Patient:innen alle sechs Monate nachbeobachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen für den indirekten Vergleich erfolgen auf Grundlage der Subgruppenauswertung der Zulassungspopulation mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ welche im Anhang 4-G zu Pembrolizumab berichtet werden (86).*</p>
* Ergänzt zu (19)	

Vergleich der Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien IMpower010 und KEYNOTE 091

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in den Studien KEYNOTE 091 und IMpower010 auf vergleichbare Weise operationalisiert und ausgewertet, daher wird dieser Endpunkt als geeignet für einen indirekten Vergleich angesehen.

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

IMpower010

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).

KEYNOTE 091

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft (19).

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 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC

Studie – Cut-off	Prüfarm			Beobachtendes Abwarten			Behandlungseffekt HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*, Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten							
OS	106	22 (20,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	41 (39,8)	87,1 [72,0; n.e.]	0,47 [0,28; 0,80] ^a ; 0,0046 ^b
KEYNOTE 091 – Datenschnitt vom 24. Januar 2023, Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten							
OS	143	29 (20,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	141	28 (19,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,93 [0,55; 1,57] ^c ; 0,788 ^d
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt							
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium							
b: Log-Rank-Test							
c: Die Subgruppen-Analyse basiert auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (<1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher).							
d: Wald-Test							

Übersicht der Mortalität in der Studie IMpower010

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 26. Januar 2024 waren insgesamt 63 Todesfälle aufgetreten (22 unter Atezolizumab [20,8 %] und 41 im Kontrollarm [39,8 %]). Im Atezolizumab-Arm verstarben somit halb so viele Patienten wie im Kontrollarm.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen zum aktuellen Datenschnitt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p = 0,0046). Das Sterberisiko wurde unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten um 53 % reduziert.

Übersicht der Mortalität in der Studie KEYNOTE 091

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. Januar 2023 waren insgesamt 57 Todesfälle aufgetreten (29 unter Pembrolizumab [20,3 %] und 28 im Kontrollarm [19,9 %]). In beiden Armen verstarben somit gleich viele Patienten.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen zum Datenschnitt vom 24. Januar 2023 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pembrolizumab und Beobachtendem Abwarten (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,55; 1,57]; p = 0,788). Das Sterberisiko wurde unter einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten um 7 % reduziert.

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.

Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich der Mortalität zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab

Tabelle 4-62: Indirekter Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab für den Endpunkt Gesamtüberleben, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC

Endpunkt:	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich*
Gesamtüberleben (OS)	IMpower010	KEYNOTE 091	IMpower010 KEYNOTE 091
	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten	Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten	Atezolizumab vs. Pembrolizumab
Datenschnitt	26. Januar 2024	24. Januar 2023	
n/N (%)**	22/106 (20,8) vs. 41/103 (39,8)	29/143 (20,3) vs. 28/141 (19,9)	
Median in Monaten**	n.e. [n.e.; n.e.] vs. 87,1 [72,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.] vs. n.e. [n.e.; n.e.]	
[95 %-KI]			
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,47 [0,28; 0,80] ^a ; p = 0,0046 ^b	0,93 [0,55; 1,57] ^c ; p = 0,788 ^d	0,51 [0,24; 1,06]
*Adjustierter indirekter Vergleich mittels der Bucher-Methode (54).			
** Prüfarm vs. Kontrollarm			
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium			
b: Log-Rank-Test			

Endpunkt:	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich*
Gesamtüberleben (OS)	IMpower010	KEYNOTE 091	IMpower010 KEYNOTE 091
	Atezolizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
	vs.	vs.	vs.
	Beobachtendes Abwarten	Beobachtendes Abwarten	Pembrolizumab
c: Die Subgruppen-Analyse basiert auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (<1% vs. 1-49% vs. ≥50%), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test).			
d: Wald-Test			

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab auf Basis der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 zeigen einen deutlichen Vorteil für das Gesamtüberleben unter Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab, ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,24; 1,06]). Das Sterberisiko wird unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab halbiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte in beiden in den indirekten Vergleich eingegangenen Studien nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden (21). Dabei ist das Gesamtüberleben ein eindeutiger Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit. Da für die zugrundeliegenden Studienpopulationen ebenso wie für den indirekten Vergleich die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1) und da es sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben um einen objektiven Endpunkt handelt, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.1.2 Morbidität

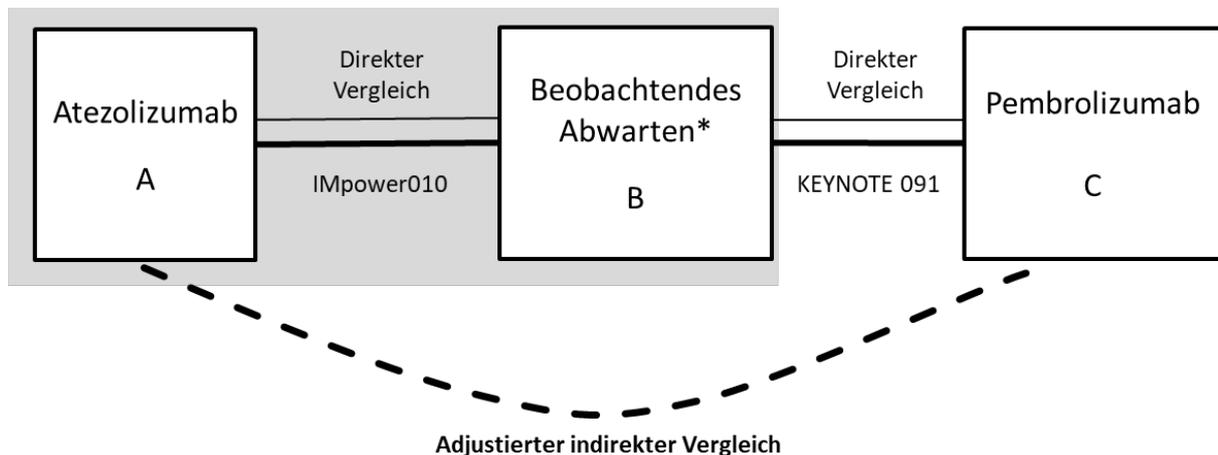
4.3.2.1.3.1.2.1 Krankheitsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten	Pembrolizumab
1	IMpower010	•	•	
1	KEYNOTE 091		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



*operationalisiert als Best Supportive Care in IMpower010 und verblindete Placebogabe in KEYNOTE 091

Abbildung 12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung vom Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Studie	Operationalisierung
IMpower010	Siehe Tabelle 4-26

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	<p>Das Krankheitsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Rezidive der Erkrankung können lokoregionär, entfernt (metastasierend), sekundär zum primären Tumor oder eine weitere Tumorerkrankung sein. Das Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (falls zutreffend) gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 wird als Datum des Ereignisses herangezogen. Patient:innen ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert. Bei Patient:innen mit Status nicht-krankheitsfrei zu Studienbeginn wird das Datum ihrer Randomisierung herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen für den indirekten Vergleich erfolgen auf Grundlage der Subgruppenauswertung der Zulassungspopulation mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ welche im Anhang 4-G zu Pembrolizumab berichtet werden (86).*</p>
* Ergänzt zu (19)	

Vergleich der Operationalisierung vom Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in den Studien IMpower010 und KEYNOTE 091.

Der Endpunkt DFS wurde in den Studien KEYNOTE 091 und IMpower010 auf vergleichbare Weise operationalisiert und ausgewertet, daher wird dieser Endpunkt als geeignet für einen indirekten Vergleich angesehen.

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

IMpower010

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben wird als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1)

KEYNOTE 091

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben wird als niedrig eingestuft (19).

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC

Studie – Cut-off	Prüfarm			Beobachtendes Abwarten			Behandlungseffekt HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*, Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten							
DFS	106	34 (32,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	103	55 (53,4)	42,9 [32,0; n.e.]	0,52 [0,33; 0,80] ^a ; 0,0026 ^b
KEYNOTE 091 – Datenschnitt vom 24. Januar 2023, Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten							
DFS	143	57 (39,9)	67,0 [44,3; n.e.]	141	63 (44,7)	57,8 [36,4; n.e.]	0,83 [0,57; 1,19] ^c ; 0,308 ^d
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt							
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium							
b: Log-Rank-Test							
c: Die Subgruppen-Analyse basiert auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (<1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test).							
d: Wald-Test							

Übersicht der Morbidität in der Studie IMpower010

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 26. Januar 2024 wurden insgesamt 89 DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation beobachtet (34 unter Atezolizumab [32,1 %] und 55 im Kontrollarm [53,4 %]). Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,80]; p = 0,0026). Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden wurde unter der Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant um 48 % gesenkt.

Übersicht der Morbidität in der Studie KEYNOTE 091

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. Januar 2023 wurden insgesamt 120 DFS-Ereignisse beobachtet (57 unter Pembrolizumab [39,9 %] und 63 im Kontrollarm [44,7 %]). Im Pembrolizumab-Arm traten somit etwas weniger DFS-Ereignisse als im Kontrollarm auf.

Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen zum Datenschnitt vom 24. Januar 2023 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pembrolizumab und Beobachtendem Abwarten (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,57; 1,19]; $p = 0,308$). Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde unter der Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zum Kontrollarm um 17 % gesenkt.

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.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Krankheitsfreies Überleben aus RCT IMpower010 und KEYNOTE 091 für indirekte Vergleiche

Endpunkt:	Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich*
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	IMpower010	KEYNOTE 091	IMpower010 KEYNOTE 091
	Atezolizumab vs. Beobachtendes Abwarten	Pembrolizumab vs. Beobachtendes Abwarten	Atezolizumab vs. Pembrolizumab
Datenschnitt	26. Januar 2024	24. Januar 2023	
n/N (%)**	34/106 (32,1) vs. 55/103 (53,4)	57/143 (39,9) vs. 63/141 (44,7)	
Median in Monaten**	n.e. [n.e.; n.e.] vs.	67,0 [44,3; n.e.] vs.	
[95 %-KI]	42,9 [32,0; n.e.]	57,8 [36,4; n.e.]	
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,52 [0,33; 0,80] ^a ; p = 0,0026 ^b	0,83 [0,57; 1,19] ^c ; p = 0,308 ^d	0,63 [0,35; 1,11]
*Adjustierter indirekter Vergleich mittels der Bucher-Methode (54).			
**Prüfarm vs. Kontrollarm			
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium			
b: Log-Rank-Test			
c: Die Subgruppen-Analyse basiert auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (<1% vs. 1-49% vs. ≥50%), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test).			
d: Wald-Test			

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab auf Basis der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 zeigen einen deutlichen Vorteil für das Krankheitsfreie Überleben unter Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab, ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,35; 1,11]). Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde unter einer Therapie mit Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab um mehr als ein Drittel reduziert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte in beiden in den indirekten Vergleich eingegangenen Studien nach international akzeptierten Standards, die so auch in den Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden (21). Dabei ist das Krankheitsfreie Überleben ein eindeutiger Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit. Da für die zugrundeliegenden Studienpopulationen ebenso wie für den indirekten Vergleich die Übertragbarkeit auf den

deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1) und da es sich bei dem Endpunkt Krankheitsfreies Überleben, ausgehend von einem kurativen Therapieansatz in einer adjuvanten Therapiesituation, um einen seitens G-BA und EMA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt handelt, sind die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.3 Verträglichkeit

4.3.2.1.3.1.3.1 Verträglichkeitsendpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten	Pembrolizumab
1	IMpower010	•	•	
1	KEYNOTE 091		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit können aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethodik der Studien nur deskriptiv gegenübergestellt werden.

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 den Verträglichkeitsendpunkten

Studie	Operationalisierung
IMpower010	Siehe Tabelle 4-34
KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laboregebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von einem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet bzw. bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Subgruppenauswertung Zulassungspopulation mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$, welche im Anhang 4-G zu Pembrolizumab berichtet werden (86). Diese werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden ausgeschlossen.*</p>
* Ergänzt zu (19)	

Vergleich der Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091.

Die Verträglichkeitsendpunkte in den Studien KEYNOTE 091 und IMpower010 sind unterschiedlich operationalisiert und ausgewertet. Daher eignen sich die Verträglichkeitsendpunkte nicht für einen indirekten Vergleich und werden nur deskriptiv gegenübergestellt.

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeitsendpunkte in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMpower010	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

IMpower010

Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund des offenen Studiendesigns für die Verträglichkeitsendpunkte als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

KEYNOTE 091

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird als niedrig eingestuft (19).

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC

Studie – Cut-off		Prüfarm		Beobachtendes Abwarten	
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)
IMpower010 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*					
SAF	Patienten mit UE	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)
	Patienten mit UE \geq Grad 3	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)
	Patienten mit SUE	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)
	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	104	20 (19,2)	101	0 (0)
KEYNOTE 091 – Datenschnitt vom 24. Januar 2023					
APaT	Patienten mit UE	139	135 (97,1)	140	130 (92,9)
	Patienten mit UE \geq Grad 3	139	54 (38,8)	140	36 (25,7)
	Patienten mit SUE	139	49 (35,3)	140	19 (13,6)
	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	139	36 (25,9)	140	8 (5,7)
* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt					

Deskriptive Gegenüberstellung

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Verträglichkeit für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 kann zur Verträglichkeit kein indirekter Vergleich mit der Studie IMpower010 durchgeführt werden. Eine deskriptive Gegenüberstellung der Eventzahlen zeigt, dass sowohl in der Studie IMpower010, als auch in der Studie KEYNOTE 091 alle analysierten Verträglichkeitsparameter (UE, UE Grad \geq 3, SUE und Therapieabbruch aufgrund UE) häufiger im Prüfarm als im Kontrollarm auftreten, da in beiden Studien keine aktive Vergleichstherapie im Kontrollarm gegeben wird.

Im Vergleich traten UE jeglichen Grades im Prüfarm unter Atezolizumab und Pembrolizumab ähnlich häufig auf (95,2 % vs. 97,1 %). Schwere UE traten jedoch deutlich seltener unter Atezolizumab (20,2 %) als unter Pembrolizumab (38,8 %) auf. SUE und Therapieabbrüche zeigten sich in der deskriptiven Gegenüberstellung ebenfalls seltener unter Atezolizumab

(SUE: 15,4 %; Therapieabbruch aufgrund UE: 19,2 %) als unter Pembrolizumab (SUE: 35,3 %; Therapieabbruch aufgrund UE: 25,9 %).

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.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Verträglichkeit für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 kann zur Verträglichkeit kein indirekter Vergleich mit der Studie IMpower010 durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

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.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs mit Pembrolizumab konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Subgruppenanalysen für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 für den indirekten Vergleich vorlagen.

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).

Tabelle 4-72: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
IMpower010	Studienberichte (72, 73)
	Studienregistereinträge (64, 65); aus CENTRAL (57, 61, 63)
	Studienpublikation & Erratum (56, 58–60, 62)
KEYNOTE 091	Unterlagen der G-BA Webseite (19, 86)
	Studienregistereinträge (84, 85); aus CENTRAL (82, 83)
	Studienpublikation (6)

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 4-73: 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 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-75: 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 4-76: 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 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: 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 für den direkten Vergleich

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

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

Ergebnissicherheit bei einem indirekten Vergleich

Im Folgenden werden die aus Sicht von Roche wichtigen Kriterien für die Beurteilung der Belastbarkeit überprüft die an den indirekten Vergleich gestellt werden, um die Ergebnissicherheit Anhaltspunkt zu erreichen.

Verwendung adäquater Methoden (Design, Brückenkomparator)

Im vorliegenden Dossier wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt (54). Die Ergebnisse zu den im indirekten Vergleich berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten wurden interventionellen pivotalen Phase-III-Studien entnommen. Dabei wurden die Ergebnisse aus der Studie IMpower010 mit denen der Studie KEYNOTE 091 verglichen; die indirekten Vergleiche erfolgten somit auf Basis aggregierter Daten von jeweils zwei randomisierten kontrollierten Studien. Die beiden Studien weisen ein prädefiniertes Studienziel auf, das im jeweiligen Studienprotokoll beschrieben ist (siehe Anhang 4-E).

Der gemeinsame Brückenkomparator der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 ist jeweils Beobachtendes Abwarten. Weitere Brückenkomparatoren liegen nicht vor. Damit ist die Voraussetzung eines einheitlichen adäquaten Brückenkomparators erfüllt.

Adäquate Rahmenbedingungen (Datenqualität, Vergleichbarkeit der Studien/Endpunkte)

Die Qualität der Studiendaten der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 ist gemäß der Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt (81). Die erfolgten Zulassungen seitens FDA und EMA sind Bestätigung für die hohen Standards, die beide pharmazeutische Unternehmer bei der Datenqualität ihrer Studien anlegen.

Die Vergleichbarkeit der relevanten Patientenkollektive der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 sowie die Operationalisierung der Endpunkte wird in den Abschnitten 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3 beschrieben. Die relevanten Patientenkollektive sind jeweils hinsichtlich der Patientencharakteristika annähernd vergleichbar.

Ein indirekter Vergleich von Atezolizumab zu Pembrolizumab ist für das Gesamtüberleben und das Krankheitsfreie Überleben der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 durchführbar. Die Operationalisierung der Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben ist in den beiden Studien vergleichbar. Ein Vergleich ist aufgrund der unterschiedlich durchgeführten Analysen zu den Verträglichkeitsparameter der Studien IMpower010 (Time-to-Event-Analysen) und KEYNOTE 091 (relatives Risiko) nur deskriptiv durchführbar.

Fazit: Die Prüfung der Voraussetzungen der Studien und der verwendeten Methoden des indirekten Vergleichs gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der Durchführbarkeit des indirekten Vergleichs zu zweifeln und ist damit hinreichend für die Kategorie **Anhaltspunkt** bei der Ergebnissicherheit

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.

Patienten mit einem NSCLC in den frühen Stadien II-III A (nach UICC 7) haben einen kurativen Therapieanspruch, insbesondere nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors. Da jedoch nach der vollständigen operativen Resektion, insbesondere ab dem postoperativen Stadium II, weiterhin ein hohes Rezidivrisiko vorliegt, besteht zusätzlich die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Es treten bei fast der Hälfte der Patienten innerhalb von drei Jahren Rezidive auf. Kommt es zu einem Rezidiv nach adjuvanter Therapie, so ist der erste Heilversuch gescheitert. Der Patient muss sich weiteren belastenden Folgetherapien unterziehen und die Chance auf Heilung sinkt deutlich. Die Überlebensprognose verschlechtert sich ebenso.

Die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bietet die Möglichkeit, verbleibende Tumorzellen nach Operation und Chemotherapie durch eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern. Mit der randomisierten kontrollierten multizentrisch internationalen Phase III-Zulassungsstudie IMpower010 wurden die beobachteten Therapiefortschritte der Krebsimmuntherapie aus den fortgeschrittenen Stadien des NSCLC auch in die frühen Stadien gebracht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung wird der Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten anhand des aktuellen Datenschnitt der Studie IMpower010 dargestellt. Der Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab wird anhand des indirekten Vergleichs (auf Basis der IMpower010 und der KEYNOTE 091 Studien) dargestellt.

Für die Studie IMpower010 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Insgesamt erlaubt die Studie IMpower010 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen von Atezolizumab mittels direktem Vergleich gegenüber Beobachtendem Abwarten ableiten.

Für die Studie KEYNOTE 091 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des relevanten Patientenkollektivs für den indirekten Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Die Prüfung der Voraussetzungen der Studien und der verwendeten Methoden des indirekten Vergleichs gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der Durchführbarkeit des indirekten Vergleichs zu zweifeln und ist damit hinreichend für die Kategorie **Anhaltspunkt** bei der Ergebnissicherheit.

Im Folgenden wird das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten und Pembrolizumab für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Sterberisiko wurde unter Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten um 53 % reduziert.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen einen deutlichen Vorteil von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; $p = 0,0046$) und bestätigen die bereits zu früheren Datenschnitten beobachteten medizinisch hoch relevanten Unterschiede. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits früh und konstant. Das mediane Überleben betrug im Kontrollarm 87,1 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht und liegt somit über 87,1 Monaten.

Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab zeigt Atezolizumab ebenso eine Reduktion des Sterberisikos um nahezu die Hälfte (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,24; 1,06]).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für Atezolizumab

- ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Beobachtendem Abwarten und
- ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Pembrolizumab

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde unter Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 48 % gesenkt.

Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen deutlichen Vorteil von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,80]; $p = 0,0026$) und bestätigen den bereits zum früheren Datenschnitt beobachteten medizinisch hoch relevanten Unterschied. Das mediane Krankheitsfreie Überleben betrug im Kontrollarm 42,9 Monate. Im Atezolizumab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht und liegt somit über 42,9 Monaten. Das mittels BICR bewertete DFS als Sensitivitätsanalyse bestätigt den medizinisch hoch relevanten Vorteil für Patienten im Atezolizumab-Arm.

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass weniger Patienten im Atezolizumab-Arm ein DFS-Ereignis erleiden als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; $p = 0,0023$). Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese sind unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert.

Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab zeigt Atezolizumab ebenso eine Reduktion des Rezidivrisikos, hier um 37 % (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,35; 1,11]).

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich für Atezolizumab

- ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Beobachtendem Abwarten und
- ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Pembrolizumab

Verträglichkeit

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

Die Gabe von Atezolizumab führte zu einem signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten von UE Grad 3 sowie SUE zugunsten des Kontrollarms. Bei den schwerwiegenden UE zeigte sich ausschließlich ein signifikanter Unterschied bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE reversibel. Da die Patienten im Kontrollarm keine aktive Studienmedikation erhielten, zeigte sich eine höhere Abbruchrate im Atezolizumab-Arm.

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

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Verträglichkeit für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 kann zur Verträglichkeit kein indirekter Vergleich mit der Zulassungspopulation der IMpower010 durchgeführt werden. Die deskriptive Gegenüberstellung der aufgetretenen Ereignisse zeigt, dass zu allen Hauptkategorien weniger unerwünschte Ereignisse unter Atezolizumab gegenüber

Pembrolizumab auftraten. Dies ist besonders ausgeprägt bei den schweren und schwerwiegenden UE. Zudem treten unter Pembrolizumab mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

In der isolierten Betrachtung der Verträglichkeitsdaten der Studie IMpower010 zeigt sich ein **Nachteil** von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. **Insgesamt überwiegen die deutlichen Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab den möglichen erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignissen bei Weitem.**

Die deskriptive Gegenüberstellung der Verträglichkeit zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab lässt keine Ableitung zum Zusatznutzen zu.

Subgruppenanalysen

Es traten keine positiven Interaktionstests im Rahmen der Subgruppenanalysen zur Studie IMpower010 auf. Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs mit Pembrolizumab konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Subgruppenanalysen für das relevante Patientenkollektiv der Studie KEYNOTE 091 für den indirekten Vergleich vorlagen.

GESAMTFAZIT

Seit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab am 07.06.2022 für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie steht diesen Patienten eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Atezolizumab verstärkt die Hoffnung auf Heilung: Das Auftreten von Rezidiven, insbesondere von Fernrezidiven, wird verhindert und das Gesamtüberleben verlängert. Die pivotale Studie IMpower010 erlaubt als kontrollierte, randomisierte, klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Atezolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.

Die hier präsentierten Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt bestätigen die bereits im Erstverfahren berichteten erheblichen Vorteile von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten.

In der Studie IMpower010 zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben:

- Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde unter Atezolizumab nahezu halbiert
- Die gefürchteten Fernrezidive waren unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert

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

Der Vorteil im Krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort:

- Unter Atezolizumab wurde das Sterberisiko mehr als halbiert

Unter Atezolizumab verstarben halb so viele Patienten wie im Kontrollarm. Der aktuelle Datenschnitt zeigt eine deutliche und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven und unterstreicht die Belastbarkeit der Ergebnisse. Mit Atezolizumab konnte bereits in den vorherigen Datenschnitten eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem bisherigen Standard Beobachtendem Abwarten gezeigt werden. Dieser bereits berichtete erhebliche Vorteil konnte auch zum aktuellen Datenschnitt bestätigt werden.

Da Atezolizumab in der Studie IMpower010 mit einer observativen Therapie verglichen wurde, traten im Interventionsarm erwartungsgemäß häufiger UE auf als im Kontrollarm. Die aufgetretenen UE entsprechen dabei dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. Die aufgetretenen UE waren mehrheitlich reversibel und gut behandelbar. Der Nachteil in der Verträglichkeit stellt die positiven Effekte hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung des Gesamtüberlebens insgesamt nicht infrage. Dies zeigen auch die einheitlichen Therapieempfehlungen in nationalen wie internationalen Leitlinien, die eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab (höchster Empfehlungsgrad) auf Grundlage der Studienergebnisse der IMpower010 für Patienten im Anwendungsgebiet empfehlen (S3-Leitlinie, NCCN, Onkopedia-Leitlinie und ESMO [MCBS Score A]). In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

Die neuen Daten sind insgesamt konsistent mit den zuvor berichteten Ergebnissen. Sie zeigen bei einer mittlerweile fünfjährigen Nachbeobachtung im resektablen NSCLC eine medizinisch hochrelevante Vermeidung von Rezidiven und eine Halbierung des Sterberisikos.

Im indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab zeigt sich ebenso eine Reduktion des Rezidivrisikos um mehr als ein Drittel und eine Reduktion des Sterberisikos um nahezu die Hälfte. Die deskriptive Gegenüberstellung der aufgetretenen Ereignisse zeigt, dass weniger unerwünschte Ereignisse unter Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab auftraten.

In der Gesamtschau zeigt sich für Atezolizumab

- **ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Beobachtendem Abwarten und**
- **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab**

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 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

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.

Derzeit liegt keine direkt vergleichende Evidenz von Atezolizumab mit dem seitens Roche als zusätzliche ZVT angesehene Pembrolizumab vor.

Um den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab beurteilen zu können, wurde für dieses Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vorgelegt.

Die beiden Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 weisen ein annähernd identisches Studiendesign auf. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind überwiegend vergleichbar. Die als Näherung an das für den indirekten Vergleich herangezogene Patientenkollektiv betrachtete Patientenpopulation der KEYNOTE 091 mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC (ohne Eingrenzung auf platinbasierte Chemotherapie) zeigt keine wesentlichen Unterschiede in den beschriebenen Baseline- und Krankheitscharakteristika im Vergleich zur Zulassungspopulation von Atezolizumab..

Da im relevanten Anwendungsgebiet von Atezolizumab mit der Studie IMpower010 lediglich eine RCT identifiziert worden ist, in welcher Atezolizumab mit Beobachtendem Abwarten

verglichen wurde, wurde Beobachtendes Abwarten als zwingender Brückenkomparator für den indirekten Vergleich festgelegt. Laut IQWiG und G-BA entspricht der jeweilige Kontrollarm der Studien IMpower010 und KEYNOTE 091 hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Damit ist die Voraussetzung eines einheitlichen Brückenkomparators hinreichend erfüllt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben sind Operationalisierung und Zeitpunkte der Datenerhebung in der IMpower010 und der KEYNOTE 091 vergleichbar. Bei den für den indirekten Vergleich herangezogenen Datenschnitten handelt es sich in beiden Studien um den finalen und für die Nutzenbewertung herangezogenen DFS-Datenschnitt.

Zusammenfassend sind die beiden Studien, die herangezogenen Patientenkollektive und Datenschnitte sowie die Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben damit insgesamt hinreichend vergleichbar, um einen validen indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab durchführen zu können (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Damit sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher gegeben (15).

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

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

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

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

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: 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. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 17. August 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6132/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_BAnz.pdf [aufgerufen am: 21.08.2024].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 05. Januar 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf [aufgerufen am: 09.08.2024].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 17.08.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9722/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf [aufgerufen am: 15.08.2024].

6. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 23(10):1274–86, 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Keytruda (Pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0121: Stand: 14.09.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 24.04.2024].
8. 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: 14.08.2024].
9. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards: NSCLC, curative setting: Stand: 15.11.2023. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1> [aufgerufen am: 12.09.2024].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-042: Datum des Gespräches: 23.04.2020; 2020.
11. 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: Stand: 29. August 2024 [aufgerufen am: 25.09.2024].
12. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021480> [aufgerufen am: 29.08.2024].
13. 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].
14. 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: 30.7.2024.

- URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 19.08.2024].
15. 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: 19.08.2024].
 16. 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.
 17. 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/arzneimittelrichtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern> [aufgerufen am: 15.08.2024].
 18. 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].
 19. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie: Stand: 19.04.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7658/2024_04_19_Modul4A_Pembrolizumab.pdf [aufgerufen am: 15.08.2024].
 20. 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].
 21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.6.: Stand: 18. November 2023 [aufgerufen am: 28.08.2024].
 22. 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].
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung) [vom 22. März 2019].

- URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5650/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_TrG.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [vom 21. Februar 2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [vom 20. Dezember 2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
 26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 696 (Auftrag A18-59).: Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2669/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dabrafenib-D-383.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
 27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 684 (Auftrag A18-53).: Stand: 29.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
 28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 669 (Auftrag A18-41).: Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [vom 16. Dezember 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1207 (Auftrag A21-

- 86).: Stand: 29.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
31. 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].
32. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 23.1: Stand: 09.2020. URL: <https://www.meddra.org> [aufgerufen am: 25.09.2024].
33. 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].
34. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol (GO29527) Version 12 - A Phase III, Open-label, Randomized Study to investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (anti-PD-L1 Antibody) compared with Best Supportive Care following Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Patients with completely resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer.: Stand: 25.05.2024; 2024.
35. 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].
36. 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].
37. 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].
38. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival: Stand: 14.04.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
39. 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].

40. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *BRE*; 9(2):112–21, 2012. doi: 10.1183/20734735.006911.
41. 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].
42. 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].
43. 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].
44. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 29(Supplement_4):iv192-iv237, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
45. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [aufgerufen am: 24.08.2024].
46. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*; 26(21):3552–9, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
47. Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*; 5(2):220–8, 2010. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c814e7.
48. 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.
49. 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.
50. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.

51. 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.
52. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition; ISBN: 9781119263562. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2017.
53. Isaka M, Kondo H, Maniwa T, Takahashi S, Ohde Y. Boundary between N1 and N2 Lymph Node Descriptors in the Subcarinal Zone in Lower Lobe Lung Cancer: A Brief Report. *J Thorac Oncol*; 11(7):1176–80, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.014.
54. 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*; 50(6):683–91, 1997.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (NSCLC, adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A24-47. Version: 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1830: Stand: 25.07.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7660/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1058.pdf [aufgerufen am: 08.09.2024].
56. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Erratum: Department of Error (The Lancet (2021) 398(10308) (1344-1357), (S0140673621020985), (10.1016/S0140-6736(21)02098-5)). *The Lancet*; 398(10312):1686, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02135-8.
57. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2014-003205-15-PT.A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING LUNG CANCER RESECTION AND CHEMOTHERAPY FOR EARLY STAGE LUNG CANCER: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01845436/full> [aufgerufen am: 19.06.2023].
58. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csoszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 398(10308):1344–57, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
59. Kenmotsu H, Sugawara S, Watanabe Y, Saito H, Okada M, Chen-Yoshikawa TF et al. Adjuvant atezolizumab in Japanese patients with resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (IMpower010). *Cancer Science*; 113(12):4327–38, 2022. doi: 10.1111/cas.15564.
60. Lee JM, Vallieres E, Ding B, Johnson A, Bhagwakar J, Rashidi S et al. Safety of adjuvant atezolizumab after pneumonectomy/bilobectomy in stage II-IIIa non-small cell lung cancer in the randomized phase III IMpower010 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.01.012.

61. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). CTG: Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer: Stand: 31.05.2018. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01553318/full> [aufgerufen am: 19.06.2023].
62. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallieres E, Martinez-Marti A, Rittmeyer A et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*; 34(10):907–19, 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
63. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: 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: Stand: 30.06.2024. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02715848/full> [aufgerufen am: 13.08.2024].
64. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02486718. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]: Stand: 24.05.2024. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02486718> [aufgerufen am: 13.08.2024].
65. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2014-003205-15. A Phase III, Open-label, Randomized Study to investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (anti-PD-L1 Antibody) compared with Best Supportive Care following Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003205-15/DE> [aufgerufen am: 13.08.2024].
66. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 04.07.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5872/2022_07_04_Modul4A_Atezolizumab.pdf [aufgerufen am: 25.09.2024].
67. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1: Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).: Zusammenfassung der Aussagen im Dossier. Stand: 04.07.2022. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5869/2022_07_04_Modul1_Atezolizumab.pdf [aufgerufen am: 09.09.2024].
68. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A Anhang 4-G : Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Vollständige Darstellung der für das vorliegende Dossier relevanten Ergebnisse in unveränderter Form.: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 04.07.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5873/2022_07_04_Modul4A_Atezolizumab_Anhang_4_G.pdf [aufgerufen am: 09.09.2024].
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 05. Januar 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5808/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_BAnz.pdf [aufgerufen am: 12.07.2023].
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC; adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1435 (Auftrag A22-67): Stand: 11.10.2022 [aufgerufen am: 09.09.2024].
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC; adjuvant) – Addendum zum Auftrag A22-67 (Dossierbewertung). IQWiG-Berichte – Nr. 1472 (Auftrag A22-124): Stand: 08.12.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6143/2022-07-15_Addendum-IQWIG_Atezolizumab_D-828.pdf [aufgerufen am: 09.09.2024].
72. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Study GO29527, (IMpower010).: A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1106726.: Stand: 11.05.2021; 2021.
73. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report: Study GO29527 (IMpower010). A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 129498: Stand: 13.06.2024; 2024.

74. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
75. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-gGmbH, iOMEDICO. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III. Interim report 5: Database cut 30.06.2023; 2023.
76. iOMEDICO AG. Tumorregister Lungenkarzinom - Abschlussauswertung Mai 2016. Datenstand 31.01.2016: Roche Pharma AG; Kooperationspartner Arbeitskreis Klinische Studien, 2016.
77. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*; 124:310–6, 2018. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042.
78. Hwang DM, Albaqer T, Santiago RC, Weiss J, Tanguay J, Cabanero M et al. Prevalence and Heterogeneity of PD-L1 Expression by 22C3 Assay in Routine Population-Based and Reflexive Clinical Testing in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 16(9):1490–500, 2021. doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.028.
79. Kim S, Koh J, Kwon D, Keam B, Go H, Kim YA et al. Comparative analysis of PD-L1 expression between primary and metastatic pulmonary adenocarcinomas. *Eur J Cancer*; 75:141–9, 2017. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.004.
80. Shen X, Wang Y, Jin Y, Zheng Q, Shen L, Chen Y et al. PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: heterogeneity by pathologic types, tissue sampling and metastasis. *J Thorac Dis*; 13(7):4360–70, 2021. doi: 10.21037/jtd-21-388.
81. 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].
82. Merck Sharp & Dohme LLC. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2015-000575-27-SI. Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01831097/full>.
83. Merck Sharp & Dohme LLC. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). CTG. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091): Stand: 31.05.2018. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01491115/full>.
84. Merck Sharp & Dohme LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02504372. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091) (PEARLS): Stand: 15.02.2024. URL:

- <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02504372?term=KEYNOTE091&rank=1> [aufgerufen am: 13.08.2024].
85. Merck Sharp & Dohme LLC. EU-CTR: 2015-000575-27. A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000575-27/DE> [aufgerufen am: 13.08.2024].
86. MSD Sharp & Dohme GmbH. Anhang 4-G zu Modul 4A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie: Stand: 19.04.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7659/2024_04_19_Modul4A_Pembrolizumab_Anhang4G.pdf [aufgerufen am: 15.08.2024].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	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 19. 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 nscs).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	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	12.08.2024	
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“		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2023	
Zeitsegment	1974 bis 19. 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 nselcs).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 nselcs).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

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	19.08.2024	
Zeitsegment	1946 bis 19.08.2024	
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.	10.619
2	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	1.598.975
3	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*).mp.	5.131.017
4	2 and 3	529.179
5	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	75.722
6	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*).mp.	108.996
7	(nslc or nslcs).mp.	66.863
8	4 or 5 or 6 or 7	530.207
9	(early-stage* or stage I or stage II or stage III or stage 1 or stage 2 or stage 3 or localized or early or curative*).ti,ab,kw.	2.409.927
10	exp Neoadjuvant Therapy/ or neoadjuvant*.ti,ab,kw. or adjuvant*.ti,ab,kw.	239.058
11	9 or 10	2.592.451
12	1 and 8 and 11	515
13	randomized controlled trial.pt.	619.157
14	randomized.mp.	1.086.002
15	placebo.mp.	259.089
16	13 or 14 or 15	1.158.963
17	12 and 16	46

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	19.08.2024	
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}	3.454
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	218.025
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	282.962
4	#2 AND #3	45.893
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	19:630
7	NSCLC ^{a,b}	12.438
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	48.457
9	("early-stage" OR "stage I" OR "stage II" OR "stage III" OR "stage 1" OR "stage 2" OR "stage 3" OR localized OR early OR curative*) ^b	
10	(neoadjuvant OR adjuvant)a,b	53.910
11	#9 or #10	339.747
12	#1 AND #8 AND #11	446
13	in „trials“	432
^a word variations have been searched		
^b : Suche in „ALL TEXT“		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.08.2024	
Zeitsegment	1974 bis 19.08.2024	
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.	45.961
2	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).mp.	2.440.347
3	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*).mp.	6.960.370
4	2 and 3	915.115
5	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	174.265
6	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*).mp.	201.173
7	(nscelc or nscles).mp.	122.736
8	4 or 5 or 6 or 7	918.350
9	(early-stage* or stage I or stage II or stage III or stage 1 or stage 2 or stage 3 or localized or early or curative*).ti,ab,kw.	3.305.571
10	exp Neoadjuvant Therapy/ or neoadjuvant*.ti,ab,kw. or exp Adjuvant Therapy/ or adjuvant*.ti,ab,kw.	437.579
11	9 or 10	3.629.713
12	1 and 8 and 11	3.779
13	random*.tw.	2.111.491
14	placebo*.mp.	544.575
15	double-blind*.tw.	255.237
16	13 or 14 or 15	2.396.497
17	12 and 16	583

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
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
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 Vergleiche

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	13.08.2024	
Finale Suchstrategie	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR 1374853-91-4) [Other terms] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic OR respiratory OR thoracic OR NSCLC OR bronchial) [condition OR disease]	700

Studienregister	<u>EU Clinical Trials Register</u>	
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
Finale Suchstrategie	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR "SCH 900475" OR 1374853-91-4) AND (lung* OR lung OR pulmona* OR thora* OR bronch* OR respirator* OR NSCLC)	243

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Volltexte, die bereits im vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828) im Volltext gesichtet und ausgeschlossen wurden, werden an dieser Stelle nicht erneut aufgeführt.

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 (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
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 4-1)
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 4-1)
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.	A1
[007]	NCT02298153	Clinicaltrials.gov: NCT02298153. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Previously Treated Stage IV Urothelial Carcinoma (ECHO-110). 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 4-1)
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
[017]	NCT02495636	Clinicaltrials.gov: NCT02495636. Phase 2 Study of MPDL3280A Combined With CDX-1401 in NY-ESO 1 (+) IIIB, IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02495636 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2017.	A5
[018]	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
[019]	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
[020]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[021]	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
[022]	NCT02630186	Clinicaltrials.gov: NCT02630186. A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC. Stand: 07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02630186 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[023]	NCT02657434	Clinicaltrials.gov: NCT02657434. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132). Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02657434 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[024]	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
[025]	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
[026]	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
[027]	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
[028]	NCT02763579	Clinicaltrials.gov: NCT02763579. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763579 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[029]	NCT02813785	Clinicaltrials.gov: NCT02813785. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02813785 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[030]	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
[031]	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
[032]	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
[033]	NCT02927301	Clinicaltrials.gov: NCT02927301. A Study of Atezolizumab as Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC3). Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927301 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[034]	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
[035]	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
[036]	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
[037]	NCT03023423	Clinicaltrials.gov: NCT03023423. A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03023423 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[038]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[039]	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
[040]	NCT03050060	Clinicaltrials.gov: NCT03050060. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03050060 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[041]	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
[042]	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
[043]	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
[044]	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
[045]	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
[046]	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
[047]	NCT03191786	Clinicaltrials.gov: NCT03191786. A Study of Atezolizumab Compared With a Single-Agent Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Doublet Chemotherapy. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191786 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[048]	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
[049]	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
[050]	NCT03228537	Clinicaltrials.gov: NCT03228537. Atezolizumab, Pemetrexed Disodium, Cisplatin, and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-III Pleural Malignant Mesothelioma. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228537 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[051]	NCT03228667	Clinicaltrials.gov: NCT03228667. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228667 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[052]	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
[053]	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
[054]	NCT03285763	Clinicaltrials.gov: NCT03285763. A Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03285763 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[055]	NCT03289962	Clinicaltrials.gov: NCT03289962. A Study of Autogene Cevumeran (RO7198457) as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03289962 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[056]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[057]	NCT03321695	Clinicaltrials.gov: NCT03321695. A Study of the Safety of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03321695 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[058]	NCT03337698	Clinicaltrials.gov: NCT03337698. A Study Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus- Non-Small Cell Lung Cancer). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03337698 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[059]	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
[060]	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
[061]	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
[062]	NCT03456063	Clinicaltrials.gov: NCT03456063. A Study of Neoadjuvant Atezolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Resectable Stage II, IIIA, or Select IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower030). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03456063 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A6
[063]	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
[064]	NCT03511391	Clinicaltrials.gov: NCT03511391. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511391 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[065]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[066]	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
[067]	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
[068]	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
[069]	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
[070]	NCT03563716	Clinicaltrials.gov: NCT03563716. A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03563716 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[071]	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
[072]	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
[073]	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
[074]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[075]	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
[076]	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
[077]	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
[078]	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
[079]	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
[080]	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
[081]	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
[082]	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.	A1
[083]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[084]	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.	A1
[085]	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
[086]	NCT03786419	Clinicaltrials.gov: NCT03786419. A Study of Atezolizumab in Unresectable or Advaced Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03786419 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[087]	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
[088]	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
[089]	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
[090]	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
[091]	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
[092]	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.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[093]	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
[094]	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
[095]	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.	A1
[096]	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
[097]	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
[098]	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
[099]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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 (+/-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. 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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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 Neoepitopes 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.	A1
[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.	A2
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A6
[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.	A1
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A1
[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 cancer 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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A1
[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.	A6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A2
[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.	A1
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A3
[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.	A2
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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 [177Lu]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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A1
[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.	A1
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A1
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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. Quaratusugene 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.	A1
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A2
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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-IIIB 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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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.	A3
[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.	A1
[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.	A1
[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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[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
[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 4-1)
EU-CTR			
[287]	EUCTR2013-000177-69	EU-CTR: 2013-000177-69. A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Atezolizumab (Mpd3280a) 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: 2013-001142-34. A Phase Ii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after Platinum Failure [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[289]	EUCTR2013-003330-32	EU-CTR: 2013-003330-32. A Phase Ii, Multicenter, Single-Arm Study of Mpd3280a 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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[290]	EUCTR2013-003331-30	EU-CTR: 2013-003331-30. A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after Failure with Platinum-Containing Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[291]	EUCTR2014-003083-21	EU-CTR: 2014-003083-21. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine for Pd-L1-Selected, Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[292]	EUCTR2014-003106-33	EU-CTR: 2014-003106-33. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Mpd13280a (Anti-Pd11 Antibody) Compared with Gemcitabine+Cisplatin or Carboplatin for Pd-L1-Selected, Chemotherapy Naive Patients with Stage Iv Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003106-33 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[293]	EUCTR2014-003206-32	EU-CTR: 2014-003206-32. A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[294]	EUCTR2014-003207-30	EU-CTR: 2014-003207-30. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Paclitaxel with or without Bevacizumab Compared with Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Chemotherapy-Naive Patients with Stage Iv Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[295]	EUCTR2014-003208-59	EU-CTR: 2014-003208-59. A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mpd13280a (Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin - Paclitaxel or Mpd13280a in Combination with Carboplatin- Nab Paclitaxel Versus Carboplatin - Nab-Paclitaxel in Chemotherapy Naïve Patients with Stage Iv Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[296]	EUCTR2015-000269-30	EU-CTR: 2015-000269-30. An Open-Label, Multicohort, Phase Ii Study of Atezolizumab in Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[297]	EUCTR2015-000907-19	EU-CTR: 2015-000907-19. MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic solid tumors after or during investigational imaging [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[298]	EUCTR2015-003605-42	EU-CTR: 2015-003605-42. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Mpd13280a, Anti?Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin+Pemetrexed in Patients Who Are Chemotherapy-Naïve 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
[299]	EUCTR2015-004105-16	EU-CTR: 2015-004105-16. A Phase Iii, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared with Chemotherapy in Patients with Treatment-Naïve Advanced or Recurrent (Stage Iiib Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage Iv) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[300]	EUCTR2015-004189-27	EU-CTR: 2015-004189-27. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Atezolizumab-Placebo in Patients with Her2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab and Taxane Based Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004189-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[301]	EUCTR2015-004861-97	EU-CTR: 2015-004861-97. A Phase I/II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004861-97 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[302]	EUCTR2015-005007-86	EU-CTR: 2015-005007-86. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[303]	EUCTR2015-005008-27	EU-CTR: 2015-005008-27. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[304]	EUCTR2015-005464-42	EU-CTR: 2015-005464-42. A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[305]	EUCTR2016-001881-27	EU-CTR: 2016-001881-27. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001881-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[306]	EUCTR2016-002579-83	EU-CTR: 2016-002579-83. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[307]	EUCTR2016-002625-11	EU-CTR: 2016-002625-11. An Open Label, Single Arm, Multicenter, Safety Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002625-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[308]	EUCTR2016-003795-49	EU-CTR: 2016-003795-49. A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti-PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[309]	EUCTR2016-005189-75	EU-CTR: 2016-005189-75. An Open-Label, Multicenter Extension and Long-Term Observational Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann La Roche Ltd-Sponsored Atezolizumab Study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[310]	EUCTR2017-000076-28	EU-CTR: 2017-000076-28. A Phase Ii/Iii Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NscLc) 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: 2017-000358-20. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[312]	EUCTR2017-001267-21	EU-CTR: 2017-001267-21. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MORPHEUS-LUNG) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[313]	EUCTR2017-001409-34	EU-CTR: 2017-001409-34. A Phase Iii/Iv, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-Term Safety and Efficacy in Previously-Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tail) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[314]	EUCTR2017-001912-13	EU-CTR: 2017-001912-13. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucelel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[315]	EUCTR2017-001979-23	EU-CTR: 2017-001979-23. 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: 2017-002474-39. An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[317]	EUCTR2017-002857-12	EU-CTR: 2017-002857-12. A Phase Iii, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with Atezolizumab or Placebo in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Resectable Stage Ii, Iiia, or Select Iiib Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002857-12 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A6
[318]	EUCTR2017-003182-94	EU-CTR: 2017-003182-94. An Open-Label, Multicenter, Phase Ii Study to Evaluate the Therapeutic Activity of Ro6874281, an Immunocytokine, Consisting of Interleukin-2 Variant (Il-2v) Targeting Fibroblast Activation Protein-A (Fap), in Combination with Atezolizumab (Anti-Pd-L1), Administered Intravenously, in Participants with Advanced and/or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003182-94 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[319]	EUCTR2017-003353-41	EU-CTR: 2017-003353-41. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IiA clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[320]	EUCTR2017-003854-17	EU-CTR: 2017-003854-17. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003854-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[321]	EUCTR2017-003947-39	EU-CTR: 2017-003947-39. A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[322]	EUCTR2017-004572-62	EU-CTR: 2017-004572-62. A randomized phase II study comparing atezolizumab after concurrent chemo-radiotherapy with chemo-radiotherapy alone in limited disease small-cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004572-62 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[323]	EUCTR2017-005142-29	EU-CTR: 2017-005142-29. PD-(L)1 inhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[324]	EUCTR2017-005154-11	EU-CTR: 2017-005154-11. Phase II non-randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A) in combination with Carboplatin Plus Pemetrexed in patients who are chemotherapy-naïve and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastases (ATEZO-BRAIN) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005154-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[325]	EUCTR2018-000280-81	EU-CTR: 2018-000280-81. A Phase Ii, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Study of Mtig7192a, an Anti-Tigit Antibody, in Combination with Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve 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.	A1
[326]	EUCTR2018-000367-83	EU-CTR: 2018-000367-83. A Randomized Phase III Trial of Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab versus Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel and Bevacizumab in Metastatic (stage IVB), Persistent, or Recurrent Carcinoma of the Cervix [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000367-83 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[327]	EUCTR2018-001744-62	EU-CTR: 2018-001744-62. A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repair-deficient or platinum-sensitive solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[328]	EUCTR2018-001923-38	EU-CTR: 2018-001923-38. 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: 2018-002180-25. A multicentre randomised phase III trial comparing atezolizumab plus bevacizumab and standard chemotherapy versus bevacizumab and standard chemotherapy as first-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002180-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[330]	EUCTR2018-002190-21	EU-CTR: 2018-002190-21. The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[331]	EUCTR2018-002328-18	EU-CTR: 2018-002328-18. A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/III STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB SUBCUTANEOUS COMPARED WITH ATEZOLIZUMAB INTRAVENOUS IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002328-18 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[332]	EUCTR2018-002607-34	EU-CTR: 2018-002607-34. Phase II, open-label study of atezolizumab in a CoHort of pretreated, Advanced Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with rare histological subtypes – CHANCE trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002607-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[333]	EUCTR2018-003120-36	EU-CTR: 2018-003120-36. 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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[334]	EUCTR2018-003172-12	EU-CTR: 2018-003172-12. A Phase ½, open-label, multi-center study of the safety and efficacy of KY1044 as single agent and in combination with anti-PD-L1 (atezolizumab) in adult patients with selected advanced malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003172-12 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[335]	EUCTR2018-003352-20	EU-CTR: 2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[336]	EUCTR2018-003973-82	EU-CTR: 2018-003973-82. Phase II randomized trial comparing atezolizumab versus atezolizumab plus bevacizumab as first-line treatment in PD-L1 high advanced non-small-cell lung cancer patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003973-82 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[337]	EUCTR2018-004654-17	EU-CTR: 2018-004654-17. A phase II open-label study of Atezolizumab in combination with bevacizumab as first line treatment for locally advanced or metastatic high-intermediate tumour mutation burden (TMB) selected non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[338]	EUCTR2019-000727-41	EU-CTR: 2019-000727-41. A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (± Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after Targeted therapies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[339]	EUCTR2019-000850-78	EU-CTR: 2019-000850-78. 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: 2019-001146-17. A Phase Iiib, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination with Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001146-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[341]	EUCTR2019-001553-12	EU-CTR: 2019-001553-12. Phase I-II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of PM01183 and Atezolizumab in Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer that Progressed Following Prior Therapy with Platinum-Based Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001553-12 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[342]	EUCTR2019-001679-36	EU-CTR: 2019-001679-36. Treatment Of Metastatic Bladder cancer at the time Of biochemical reLApse following radical cystectomy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001679-36 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[343]	EUCTR2019-001687-30	EU-CTR: 2019-001687-30. A randomised non-comparative open label phase II trial of atezolizumab plus bevacizumab, with carboplatin-paclitaxel or pemetrexed, in EGFR mutant non-small cell lung carcinoma with acquired resistance [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[344]	EUCTR2019-001707-21	EU-CTR: 2019-001707-21. Single-Arm Phase II-Study in Patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) with Poor Performance Status receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001707-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[345]	EUCTR2019-002784-10	EU-CTR: 2019-002784-10. A PHASE IIIb, SINGLE ARM STUDY OF CARBOPLATIN OR CISPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002784-10 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[346]	EUCTR2019-002925-31	EU-CTR: 2019-002925-31. A Phase Iii, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab, an Anti-Tigit Antibody, in Combination with Atezolizumab Compared with Placebo in Combination with Atezolizumab in Patients with Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Pd-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002925-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[347]	EUCTR2019-003301-97	EU-CTR: 2019-003301-97. A Phase Iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide with or without Tiragolumab (Anti-Tigit Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003301-97 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[348]	EUCTR2019-003449-14	EU-CTR: 2019-003449-14. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RO7198457 IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB VERSUS ATEZOLIZUMAB ALONE FOLLOWING ADJUVANT PLATINUM-DOUBLET CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WHO ARE ctDNA POSITIVE AFTER SURGICAL RESECTION OF STAGE II-III NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003449-14 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A6
[349]	EUCTR2019-003593-17	EU-CTR: 2019-003593-17. Phase 1/2a, first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and preliminary efficacy of BNT411 as a monotherapy in patients with solid tumors and in combination with atezolizumab, carboplatin and etoposide in patients with chemotherapy-naïve extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003593-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[350]	EUCTR2019-003798-25	EU-CTR: 2019-003798-25. A phase II, single arm study of CarbopLatin plus Etoposide with Bevacizumab and Atezolizumab in patients with exTENDED-disease small-cell lung cancer (SCLC) – CeLEBrATE trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003798-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[351]	EUCTR2019-003916-29	EU-CTR: 2019-003916-29. - TREASURE- Thoracic RadiothErapy with Atezolizumab in Small cell lUng canceR Extensive disease: a randomized, open-label, multicenter phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003916-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[352]	EUCTR2019-004046-16	EU-CTR: 2019-004046-16. 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: 2019-004773-29. A Phase Iii, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared with Durvalumab in Patients with Locally Advanced, Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed after Concurrent Platinum-Based Chemoradiation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004773-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[354]	EUCTR2020-000100-11	EU-CTR: 2020-000100-11. A Phase Iii, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Tezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Docetaxel Monotherapy in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with an Anti-Pd-L1/Pd-1 Antibody and Platinum-Containing Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000100-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[355]	EUCTR2020-000348-77	EU-CTR: 2020-000348-77. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000348-77 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[356]	EUCTR2020-000388-21	EU-CTR: 2020-000388-21. Exploratory study evaluating the potential of immune signature profiling for predicting response in patients with resectable Stage II, IIIA and select IIIB (T3N2 only) non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) to neoadjuvant ATEZOLIZUMAB plus Carboplatin/Nab Paclitaxe [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000388-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[357]	EUCTR2020-002683-31	EU-CTR: 2020-002683-31. A Phase II, single-arm trial of Atezolizumab/Platinum/Etoposide for the treatment of advanced large-cell neuroendocrine cancer of the lung [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002683-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[358]	EUCTR2020-002770-27	EU-CTR: 2020-002770-27. Phase 1 and phase 2a, first-in-human study of DRP-104, a glutamine antagonist, in adult patients with advanced solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002770-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[359]	EUCTR2020-002851-39	EU-CTR: 2020-002851-39. 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 4-1)
EU-CTR			
[360]	EUCTR2020-002853-11	EU-CTR: 2020-002853-11. A Phase Ii, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Neoadjuvant and Adjuvant Tiragolumab Plus Atezolizumab, with or without Platinum-Based Chemotherapy, in Patients with Previously Untreated Locally Advanced Resectable Stage Ii, Iiia, or Select Iiib Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002853-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[361]	EUCTR2020-004459-33	EU-CTR: 2020-004459-33. A phase II trial of Atezolizumab plus induction chemotherapy (CT) plus chemo-radiotherapy and Atezolizumab maintenance therapy in non-resectable stage IIIa-IIIb non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004459-33 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[362]	EUCTR2020-005562-34	EU-CTR: 2020-005562-34. 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: 2021-000615-23. 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.	A1
[364]	EUCTR2021-000707-20	EU-CTR: 2021-000707-20. A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AFM24 in Combination with Atezolizumab in Patients with Selected Advanced/Metastatic EGFR-expressing Cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000707-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[365]	EUCTR2021-001415-90	EU-CTR: 2021-001415-90. 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 4-1)
EU-CTR			
[366]	EUCTR2021-001930-20	EU-CTR: 2021-001930-20. A Phase Iii, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Lurbinectedin in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (Es-Sclc) Following First-Line Induction Therapy with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001930-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[367]	EUCTR2021-002695-40	EU-CTR: 2021-002695-40. A Phase Ii, Single-Arm Study of Atezolizumab in Patients with Locally Advanced, Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed after Platinum-Based Concurrent Chemoradiation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002695-40 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[368]	EUCTR2021-003189-11	EU-CTR: 2021-003189-11. 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.	A1
[369]	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.	A1
[370]	EUCTR2021-004067-28	EU-CTR: 2021-004067-28. A Randomized, Multicenter, Open-Label Cross-over Study to Evaluate Participant and Healthcare Professional Reported Preference for Subcutaneous Atezolizumab Compared with Intravenous Atezolizumab Formulation in Participants with Nonsmall Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004067-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[371]	EUCTR2021-004155-16	EU-CTR: 2021-004155-16. 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 4-1)
EU-CTR			
[372]	EUCTR2021-005034-42	EU-CTR: 2021-005034-42. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (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: 2021-005610-33. iPREDICT Trial: A Phase IIB, Open Label, Study of 89Zr-Df-Crefmirlimab PET/CT in Subjects with Selected Advanced or Metastatic Malignancies including Melanoma, Merkel Cell, Renal Cell and Non-Small Cell Lung Cancers, Scheduled to Receive Standard-of-Care Immunotherapy (IOT) as a Single Agent or Combination, to Predict Response to Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005610-33 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[374]	EUCTR2022-001157-23	EU-CTR: 2022-001157-23. 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

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	700	699	1
EU-CTR	243	242	1
Summe	$\Sigma = 943$	$\Sigma = 941$	$\Sigma = 2$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT für indirekte Vergleiche:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT01295827	Clinicaltrials.gov: NCT01295827. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). Stand: 12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01295827 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[002]	NCT01840579	Clinicaltrials.gov: NCT01840579. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01840579 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[003]	NCT01905657	Clinicaltrials.gov: NCT01905657. Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01905657 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[004]	NCT02007070	Clinicaltrials.gov: NCT02007070. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02007070 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[005]	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
[006]	NCT02039674	Clinicaltrials.gov: NCT02039674. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02039674 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[007]	NCT02043665	Clinicaltrials.gov: NCT02043665. CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02043665 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[008]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[009]	NCT02085070	Clinicaltrials.gov: NCT02085070. MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. Stand: 03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02085070 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[010]	NCT02122861	Clinicaltrials.gov: NCT02122861. Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. Stand: 03.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02122861 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[011]	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.	A1
[012]	NCT02153229	Clinicaltrials.gov: NCT02153229. Phase II Trial of Radical Pleurectomy With or Without Intraoperative PDT for Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02153229 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[013]	NCT02178722	Clinicaltrials.gov: NCT02178722. Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02178722 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[014]	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
[015]	NCT02220894	Clinicaltrials.gov: NCT02220894. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02220894 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[016]	NCT02316002	Clinicaltrials.gov: NCT02316002. Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02316002 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[017]	NCT02318771	Clinicaltrials.gov: NCT02318771. Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02318771 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[018]	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
[019]	NCT02343952	Clinicaltrials.gov: NCT02343952. Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343952 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[020]	NCT02346955	Clinicaltrials.gov: NCT02346955. Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02346955 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[021]	NCT02359019	Clinicaltrials.gov: NCT02359019. MK-3475 as Maintenance Therapy in Extensive Stage SCLC. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02359019 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[022]	NCT02364076	Clinicaltrials.gov: NCT02364076. Pembrolizumab and Epcadostat in Patients With Thymic Carcinoma. Stand: 12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02364076 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[023]	NCT02364609	Clinicaltrials.gov: NCT02364609. Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02364609 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[024]	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
[025]	NCT02382406	Clinicaltrials.gov: NCT02382406. Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02382406 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[026]	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
[027]	NCT02399371	Clinicaltrials.gov: NCT02399371. Pembrolizumab in Treating Patients With Malignant Mesothelioma. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02399371 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[028]	NCT02402920	Clinicaltrials.gov: NCT02402920. Pembrolizumab and Concurrent Chemoradiotherapy or Radiation Therapy in Treating Patients With Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02402920 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[029]	NCT02407171	Clinicaltrials.gov: NCT02407171. Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407171 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[030]	NCT02414269	Clinicaltrials.gov: NCT02414269. Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02414269 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[031]	NCT02419495	Clinicaltrials.gov: NCT02419495. Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02419495 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[032]	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
[033]	NCT02432963	Clinicaltrials.gov: NCT02432963. Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02432963 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[034]	NCT02437136	Clinicaltrials.gov: NCT02437136. Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02437136 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[035]	NCT02439450	Clinicaltrials.gov: NCT02439450. A Study of Combination Therapies With Viagenpumatulcel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02439450 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[036]	NCT02443324	Clinicaltrials.gov: NCT02443324. A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02443324 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[037]	NCT02444741	Clinicaltrials.gov: NCT02444741. Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy or Non-Stereotactic Wide-Field Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02444741 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[038]	NCT02448303	Clinicaltrials.gov: NCT02448303. Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02448303 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[039]	NCT02451930	Clinicaltrials.gov: NCT02451930. A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. Stand: 10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451930 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A1
[040]	NCT02452424	Clinicaltrials.gov: NCT02452424. A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02452424 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[041]	NCT02475213	Clinicaltrials.gov: NCT02475213. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475213 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[042]	NCT02492568	Clinicaltrials.gov: NCT02492568. Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02492568 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A1
[043]	NCT02499952	Clinicaltrials.gov: NCT02499952. Pembrolizumab in Subjects With Incurable Platinum-Refractory Germ Cell Tumors. Stand: 07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02499952 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[044]	NCT02511184	Clinicaltrials.gov: NCT02511184. Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. Stand: 07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02511184 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A1
[045]	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
[046]	NCT02528357	Clinicaltrials.gov: NCT02528357. GSK3174998 Alone and With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors (ENGAGE-1). Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02528357 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[047]	NCT02546986	Clinicaltrials.gov: NCT02546986. Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02546986 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[048]	NCT02551432	Clinicaltrials.gov: NCT02551432. Pembrolizumab and Paclitaxel in Refractory Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02551432 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[049]	NCT02563548	Clinicaltrials.gov: NCT02563548. A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02563548 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A1
[050]	NCT02564380	Clinicaltrials.gov: NCT02564380. Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02564380 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[051]	NCT02574598	Clinicaltrials.gov: NCT02574598. MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02574598 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[052]	NCT02575404	Clinicaltrials.gov: NCT02575404. GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02575404 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[053]	NCT02578680	Clinicaltrials.gov: NCT02578680. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02578680 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[054]	NCT02580994	Clinicaltrials.gov: NCT02580994. Pembrolizumab in Untreated Extensive SCLC. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02580994 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[055]	NCT02581943	Clinicaltrials.gov: NCT02581943. Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02581943 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[056]	NCT02586207	Clinicaltrials.gov: NCT02586207. Pembrolizumab in Combination With CRT for LA-SCCHN. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02586207 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[057]	NCT02587455	Clinicaltrials.gov: NCT02587455. Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Lung. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02587455 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[058]	NCT02591615	Clinicaltrials.gov: NCT02591615. Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. Stand: 12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02591615 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[059]	NCT02595866	Clinicaltrials.gov: NCT02595866. Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02595866 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[060]	NCT02607631	Clinicaltrials.gov: NCT02607631. A Study of Pembrolizumab for Patients With Thymic Epithelial Tumor. Stand: 07.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02607631 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[061]	NCT02621398	Clinicaltrials.gov: NCT02621398. Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIb Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02621398 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[062]	NCT02628067	Clinicaltrials.gov: NCT02628067. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02628067 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[063]	NCT02632344	Clinicaltrials.gov: NCT02632344. Pembrolizumab for HPV-associated Recurrent Respiratory Papilloma Patients. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632344 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[064]	NCT02635672	Clinicaltrials.gov: NCT02635672. Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02635672 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[065]	NCT02638090	Clinicaltrials.gov: NCT02638090. Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02638090 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[066]	NCT02646748	Clinicaltrials.gov: NCT02646748. Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02646748 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[067]	NCT02658097	Clinicaltrials.gov: NCT02658097. Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02658097 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[068]	NCT02661100	Clinicaltrials.gov: NCT02661100. A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. Stand: 12.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02661100 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2016.	A5
[069]	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
[070]	NCT02681549	Clinicaltrials.gov: NCT02681549. Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02681549 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[071]	NCT02684461	Clinicaltrials.gov: NCT02684461. Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684461 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[072]	NCT02705820	Clinicaltrials.gov: NCT02705820. Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02705820 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[073]	NCT02706626	Clinicaltrials.gov: NCT02706626. Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02706626 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[074]	NCT02707666	Clinicaltrials.gov: NCT02707666. A Pilot Window-Of-Opportunity Study of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02707666 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[075]	NCT02710396	Clinicaltrials.gov: NCT02710396. Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02710396 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[076]	NCT02713529	Clinicaltrials.gov: NCT02713529. Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02713529 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[077]	NCT02721732	Clinicaltrials.gov: NCT02721732. Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02721732 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[078]	NCT02733159	Clinicaltrials.gov: NCT02733159. Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02733159 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[079]	NCT02733250	Clinicaltrials.gov: NCT02733250. Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02733250 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[080]	NCT02758587	Clinicaltrials.gov: NCT02758587. Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). Stand: 03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02758587 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A5
[081]	NCT02760225	Clinicaltrials.gov: NCT02760225. Pembrolizumab-PET Imaging. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760225 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[082]	NCT02775435	Clinicaltrials.gov: NCT02775435. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02775435 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[083]	NCT02779751	Clinicaltrials.gov: NCT02779751. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02779751 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[084]	NCT02783300	Clinicaltrials.gov: NCT02783300. An Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02783300 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[085]	NCT02784171	Clinicaltrials.gov: NCT02784171. Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02784171 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[086]	NCT02799095	Clinicaltrials.gov: NCT02799095. A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02799095 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[087]	NCT02818920	Clinicaltrials.gov: NCT02818920. Neoadjuvant Pembrolizumab. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02818920 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[088]	NCT02824965	Clinicaltrials.gov: NCT02824965. Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. Stand: 07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02824965 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[089]	NCT02835690	Clinicaltrials.gov: NCT02835690. Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02835690 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[090]	NCT02840994	Clinicaltrials.gov: NCT02840994. A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02840994 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[091]	NCT02858869	Clinicaltrials.gov: NCT02858869. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02858869 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[092]	NCT02862457	Clinicaltrials.gov: NCT02862457. Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02862457 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[093]	NCT02864394	Clinicaltrials.gov: NCT02864394. Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033/KEYNOTE-033). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02864394 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[094]	NCT02879760	Clinicaltrials.gov: NCT02879760. Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Stand: 10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02879760 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[095]	NCT02879994	Clinicaltrials.gov: NCT02879994. Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02879994 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[096]	NCT02903914	Clinicaltrials.gov: NCT02903914. Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02903914 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[097]	NCT02909452	Clinicaltrials.gov: NCT02909452. Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02909452 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[098]	NCT02922764	Clinicaltrials.gov: NCT02922764. A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Lung & Endometrial Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02922764 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[099]	NCT02934503	Clinicaltrials.gov: NCT02934503. Study of Pembrolizumab and Chemotherapy With or Without Radiation in Small Cell Lung Cancer (SCLC). Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02934503 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[100]	NCT02938624	Clinicaltrials.gov: NCT02938624. Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02938624 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[101]	NCT02949843	Clinicaltrials.gov: NCT02949843. Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02949843 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[102]	NCT02952989	Clinicaltrials.gov: NCT02952989. A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02952989 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[103]	NCT02955290	Clinicaltrials.gov: NCT02955290. CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955290 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[104]	NCT02955758	Clinicaltrials.gov: NCT02955758. Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955758 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[105]	NCT02959437	Clinicaltrials.gov: NCT02959437. Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02959437 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[106]	NCT02959463	Clinicaltrials.gov: NCT02959463. Pembrolizumab After Radiation Therapy in Treating Patients With Pleural Malignant Mesothelioma. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02959463 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[107]	NCT02963090	Clinicaltrials.gov: NCT02963090. Pembrolizumab vs Topotecan in Patients With Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02963090 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[108]	NCT02963610	Clinicaltrials.gov: NCT02963610. Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02963610 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[109]	NCT02987998	Clinicaltrials.gov: NCT02987998. Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. Stand: 12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02987998 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[110]	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
[111]	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
[112]	NCT02998567	Clinicaltrials.gov: NCT02998567. Combination Study of Guadecitabine/ASTX727 and Pembrolizumab. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02998567 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[113]	NCT03003468	Clinicaltrials.gov: NCT03003468. Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03003468 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[114]	NCT03004183	Clinicaltrials.gov: NCT03004183. SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03004183 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[115]	NCT03006887	Clinicaltrials.gov: NCT03006887. Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03006887 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[116]	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
[117]	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
[118]	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
[119]	NCT03049618	Clinicaltrials.gov: NCT03049618. Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03049618 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[120]	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
[121]	NCT03053856	Clinicaltrials.gov: NCT03053856. Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. Stand: 02.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03053856 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2017.	A5
[122]	NCT03058289	Clinicaltrials.gov: NCT03058289. A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03058289 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[123]	NCT03061955	Clinicaltrials.gov: NCT03061955. Safety and Efficacy of Concurrent Administration of Influenza Vaccine in Patients Undergoing Anti-PD-1 Immunotherapy (Nivolumab, Pembrolizumab). Stand: 07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03061955 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[124]	NCT03065764	Clinicaltrials.gov: NCT03065764. 89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. Stand: 08.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03065764 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2017.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[125]	NCT03066778	Clinicaltrials.gov: NCT03066778. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for Participants With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (MK-3475-604/KEYNOTE-604). Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03066778 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[126]	NCT03082534	Clinicaltrials.gov: NCT03082534. Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03082534 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[127]	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
[128]	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
[129]	NCT03087760	Clinicaltrials.gov: NCT03087760. Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03087760 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[130]	NCT03095352	Clinicaltrials.gov: NCT03095352. Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095352 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[131]	NCT03126630	Clinicaltrials.gov: NCT03126630. Pembrolizumab With or Without Anetumab Ravtansine in Treating Patients With Mesothelin-Positive Pleural Mesothelioma. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03126630 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[132]	NCT03134456	Clinicaltrials.gov: NCT03134456. Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03134456 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[133]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[134]	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
[135]	NCT03140137	Clinicaltrials.gov: NCT03140137. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03140137 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[136]	NCT03157089	Clinicaltrials.gov: NCT03157089. Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03157089 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[137]	NCT03166254	Clinicaltrials.gov: NCT03166254. Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03166254 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[138]	NCT03175172	Clinicaltrials.gov: NCT03175172. Evaluation of CRS-207 With Pembrolizumab in Previously Treated Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). Stand: 04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03175172 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[139]	NCT03184571	Clinicaltrials.gov: NCT03184571. Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03184571 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[140]	NCT03197467	Clinicaltrials.gov: NCT03197467. Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03197467 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[141]	NCT03217071	Clinicaltrials.gov: NCT03217071. Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217071 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[142]	NCT03220477	Clinicaltrials.gov: NCT03220477. Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer.. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03220477 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[143]	NCT03224871	Clinicaltrials.gov: NCT03224871. UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC.. Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03224871 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[144]	NCT03225664	Clinicaltrials.gov: NCT03225664. Trametinib and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Non-small Cell Lung Cancer That Is Metastatic, Unresectable, or Locally Advanced. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03225664 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[145]	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
[146]	NCT03229278	Clinicaltrials.gov: NCT03229278. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03229278 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[147]	NCT03233724	Clinicaltrials.gov: NCT03233724. Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab-Mediated Immune Checkpoint Blockade in Patients With Inoperable, or Unresectable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers and Esophageal Carcinomas. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03233724 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[148]	NCT03236935	Clinicaltrials.gov: NCT03236935. Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03236935 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[149]	NCT03242915	Clinicaltrials.gov: NCT03242915. Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Targetable Genetic Alterations, Previously Treated With Appropriate Targeted Agents, With Progressive Disease. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03242915 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[150]	NCT03245177	Clinicaltrials.gov: NCT03245177. Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03245177 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[151]	NCT03253068	Clinicaltrials.gov: NCT03253068. Pembrolizumab Plus Amurubicin in Patients With Refractory Small-cell Lung Cancer. Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03253068 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[152]	NCT03254004	Clinicaltrials.gov: NCT03254004. Postoperative Pembrolizumab for the Patients Who Have Solid Predominant or Micropapillary Lung Adenocarcinoma With Pathologic Stage I and Primary Tumor Than 4 cm. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03254004 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[153]	NCT03257722	Clinicaltrials.gov: NCT03257722. Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03257722 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[154]	NCT03265080	Clinicaltrials.gov: NCT03265080. A Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03265080 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[155]	NCT03277352	Clinicaltrials.gov: NCT03277352. INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. Stand: 07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277352 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[156]	NCT03293680	Clinicaltrials.gov: NCT03293680. Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03293680 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[157]	NCT03295227	Clinicaltrials.gov: NCT03295227. Pembrolizumab in Treating Participants With Unresectable Thymoma or Thymic Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03295227 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[158]	NCT03299088	Clinicaltrials.gov: NCT03299088. Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03299088 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[159]	NCT03302234	Clinicaltrials.gov: NCT03302234. Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-598/KEYNOTE-598). Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03302234 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[160]	NCT03307759	Clinicaltrials.gov: NCT03307759. Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03307759 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[161]	NCT03307785	Clinicaltrials.gov: NCT03307785. Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03307785 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[162]	NCT03308942	Clinicaltrials.gov: NCT03308942. Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03308942 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[163]	NCT03311672	Clinicaltrials.gov: NCT03311672. T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. Stand: 10.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03311672 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[164]	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
[165]	NCT03319940	Clinicaltrials.gov: NCT03319940. Study Evaluating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (PK) of Tarlatamab in Adults With Small Cell Lung Cancer (SCLC). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03319940 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[166]	NCT03322540	Clinicaltrials.gov: NCT03322540. Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-05/ECHO-305-05). Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03322540 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[167]	NCT03322566	Clinicaltrials.gov: NCT03322566. A Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-06/ECHO-306-06). Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03322566 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[168]	NCT03325166	Clinicaltrials.gov: NCT03325166. Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03325166 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[169]	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
[170]	NCT03360630	Clinicaltrials.gov: NCT03360630. Anti-PD-1 Alone or Combined With Autologous Cell Therapy in Advanced NSCLC. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03360630 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[171]	NCT03361228	Clinicaltrials.gov: NCT03361228. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03361228 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[172]	NCT03371979	Clinicaltrials.gov: NCT03371979. Pegzilarginase and Pembrolizumab for Extensive Disease Small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03371979 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[173]	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
[174]	NCT03373955	Clinicaltrials.gov: NCT03373955. A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. Stand: 03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03373955 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[175]	NCT03379441	Clinicaltrials.gov: NCT03379441. Pembrolizumab (MK-3475) as Maintenance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03379441 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2017.	A1
[176]	NCT03380871	Clinicaltrials.gov: NCT03380871. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03380871 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[177]	NCT03382899	Clinicaltrials.gov: NCT03382899. Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03382899 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[178]	NCT03393858	Clinicaltrials.gov: NCT03393858. Combination of Immunotherapy and Hyperthermia in Advanced Malignant Mesothelioma. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393858 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[179]	NCT03396445	Clinicaltrials.gov: NCT03396445. Study of Boserolimab (MK-5890) as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-5890-001). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03396445 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[180]	NCT03396497	Clinicaltrials.gov: NCT03396497. Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03396497 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[181]	NCT03402880	Clinicaltrials.gov: NCT03402880. ALCMI-005: Pembrolizumab and Epacadostat in Treating Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 10.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03402880 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A5
[182]	NCT03411473	Clinicaltrials.gov: NCT03411473. Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. Stand: 06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03411473 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[183]	NCT03412877	Clinicaltrials.gov: NCT03412877. Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03412877 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[184]	NCT03417882	Clinicaltrials.gov: NCT03417882. GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03417882 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[185]	NCT03425006	Clinicaltrials.gov: NCT03425006. Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03425006 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[186]	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
[187]	NCT03435952	Clinicaltrials.gov: NCT03435952. Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03435952 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[188]	NCT03436056	Clinicaltrials.gov: NCT03436056. Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lung Cancer Patients. Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03436056 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[189]	NCT03446911	Clinicaltrials.gov: NCT03446911. Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. Stand: 02.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03446911 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[190]	NCT03447678	Clinicaltrials.gov: NCT03447678. Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors.. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03447678 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[191]	NCT03454451	Clinicaltrials.gov: NCT03454451. CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03454451 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[192]	NCT03463460	Clinicaltrials.gov: NCT03463460. Pembrolizumab and Sunitinib Malate in Treating Participants With Refractory Metastatic or Unresectable Thymic Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03463460 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[193]	NCT03473925	Clinicaltrials.gov: NCT03473925. Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03473925 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[194]	NCT03474497	Clinicaltrials.gov: NCT03474497. UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474497 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[195]	NCT03476681	Clinicaltrials.gov: NCT03476681. Study of NEO-201 in Solid Tumors Expansion Cohorts. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03476681 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[196]	NCT03485209	Clinicaltrials.gov: NCT03485209. Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485209 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[197]	NCT03511391	Clinicaltrials.gov: NCT03511391. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511391 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[198]	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.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[199]	NCT03515837	Clinicaltrials.gov: NCT03515837. Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03515837 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[200]	NCT03516981	Clinicaltrials.gov: NCT03516981. A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495/KEYNOTE-495). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03516981 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[201]	NCT03520686	Clinicaltrials.gov: NCT03520686. QUILT 2.023: A Study of N-803 in Combination With Current Standard of Care vs Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Stage 3 or 4 NSCLC.. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03520686 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[202]	NCT03523702	Clinicaltrials.gov: NCT03523702. The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial.. Stand: 12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523702 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[203]	NCT03525782	Clinicaltrials.gov: NCT03525782. Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for NSCLC. Stand: 05.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525782 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2018.	A1
[204]	NCT03526835	Clinicaltrials.gov: NCT03526835. A Study of Bispecific Antibody MCLA-158 in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03526835 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[205]	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
[206]	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
[207]	NCT03546361	Clinicaltrials.gov: NCT03546361. CCL21-Gene Modified Dendritic Cell Vaccine and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03546361 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[208]	NCT03546426	Clinicaltrials.gov: NCT03546426. Pembrolizumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients With PD-L1 Negative Advanced Mesothelioma Who Have Failed Prior Therapies. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03546426 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[209]	NCT03559049	Clinicaltrials.gov: NCT03559049. Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03559049 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[210]	NCT03562871	Clinicaltrials.gov: NCT03562871. IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03562871 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[211]	NCT03565445	Clinicaltrials.gov: NCT03565445. A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03565445 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[212]	NCT03571360	Clinicaltrials.gov: NCT03571360. CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. Stand: 06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03571360 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[213]	NCT03574220	Clinicaltrials.gov: NCT03574220. Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03574220 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[214]	NCT03582475	Clinicaltrials.gov: NCT03582475. Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03582475 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[215]	NCT03589339	Clinicaltrials.gov: NCT03589339. NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589339 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[216]	NCT03590054	Clinicaltrials.gov: NCT03590054. Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03590054 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[217]	NCT03621982	Clinicaltrials.gov: NCT03621982. Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03621982 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[218]	NCT03625323	Clinicaltrials.gov: NCT03625323. Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03625323 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[219]	NCT03631199	Clinicaltrials.gov: NCT03631199. Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03631199 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[220]	NCT03631706	Clinicaltrials.gov: NCT03631706. M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03631706 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[221]	NCT03631784	Clinicaltrials.gov: NCT03631784. A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03631784 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[222]	NCT03633110	Clinicaltrials.gov: NCT03633110. Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03633110 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[223]	NCT03634241	Clinicaltrials.gov: NCT03634241. Pembrolizumab in Preventing Lung Cancer in Patients With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules, the IMPRINT-Lung Study. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03634241 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A6
[224]	NCT03637803	Clinicaltrials.gov: NCT03637803. Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03637803 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[225]	NCT03644550	Clinicaltrials.gov: NCT03644550. Anti-Mesothelin Immunotoxin LMB-100 Followed by Pembrolizumab in Malignant Mesothelioma. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03644550 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[226]	NCT03645928	Clinicaltrials.gov: NCT03645928. Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03645928 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[227]	NCT03647163	Clinicaltrials.gov: NCT03647163. Ph I/II Trial of Systemic VSV-IFN β -NIS in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Select Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03647163 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[228]	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
[229]	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
[230]	NCT03664024	Clinicaltrials.gov: NCT03664024. Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782). Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03664024 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[231]	NCT03674567	Clinicaltrials.gov: NCT03674567. Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03674567 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[232]	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
[233]	NCT03695835	Clinicaltrials.gov: NCT03695835. A Data Collection Study for Patients With Adenocarcinoma Treated With the MyVaccx Immunotherapy Regimen.. Stand: 07.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03695835 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[234]	NCT03696212	Clinicaltrials.gov: NCT03696212. Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03696212 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[235]	NCT03709147	Clinicaltrials.gov: NCT03709147. Metformin Plus/Minus Fasting Mimicking Diet to Target the Metabolic Vulnerabilities of LKB1-inactive Lung Adenocarcinoma. Stand: 11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709147 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[236]	NCT03709706	Clinicaltrials.gov: NCT03709706. Pilot Immunotherapy Study With Letetresgene Autoleucel (Lete-cel, GSK3377794)T-cells in New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1 (NY-ESO-1)/LAGE-1a-positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Either Alone or in Combination With Pembrolizumab. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709706 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[237]	NCT03715205	Clinicaltrials.gov: NCT03715205. Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03715205 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[238]	NCT03732664	Clinicaltrials.gov: NCT03732664. ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732664 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[239]	NCT03735290	Clinicaltrials.gov: NCT03735290. A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03735290 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[240]	NCT03755739	Clinicaltrials.gov: NCT03755739. Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors Plus Chemodrug for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03755739 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[241]	NCT03760575	Clinicaltrials.gov: NCT03760575. Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Image-Guided Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03760575 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[242]	NCT03761914	Clinicaltrials.gov: NCT03761914. Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761914 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[243]	NCT03769129	Clinicaltrials.gov: NCT03769129. Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769129 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[244]	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.	A1
[245]	NCT03775850	Clinicaltrials.gov: NCT03775850. A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03775850 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[246]	NCT03785249	Clinicaltrials.gov: NCT03785249. Phase ½ Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785249 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[247]	NCT03793179	Clinicaltrials.gov: NCT03793179. Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03793179 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[248]	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
[249]	NCT03809624	Clinicaltrials.gov: NCT03809624. Study of INBRX-105 and INBRX-105 With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors Including Head and Neck Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03809624 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[250]	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.	A1
[251]	NCT03825510	Clinicaltrials.gov: NCT03825510. Immunotherapy SBRT Sensitization of the Programmed Death-1 (PD-1) Effect. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03825510 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[252]	NCT03829319	Clinicaltrials.gov: NCT03829319. Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829319 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[253]	NCT03829332	Clinicaltrials.gov: NCT03829332. Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829332 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[254]	NCT03832348	Clinicaltrials.gov: NCT03832348. Dynamics of 18-FDG Uptake in Stage III/IV Non Small Cell Lung Cancer During First Line Pembrolizumab Treatment. Stand: 07.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03832348 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[255]	NCT03836352	Clinicaltrials.gov: NCT03836352. Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836352 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[256]	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
[257]	NCT03846310	Clinicaltrials.gov: NCT03846310. A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03846310 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[258]	NCT03847519	Clinicaltrials.gov: NCT03847519. Study of ADXS-503 With or Without Pembro in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03847519 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[259]	NCT03849469	Clinicaltrials.gov: NCT03849469. A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03849469 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[260]	NCT03850444	Clinicaltrials.gov: NCT03850444. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)-China Extension Study. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03850444 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[261]	NCT03858582	Clinicaltrials.gov: NCT03858582. neoadjuvant_thymic Epithelial Tumor. Stand: 03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03858582 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[262]	NCT03861793	Clinicaltrials.gov: NCT03861793. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Subcutaneously-Administered Cytokine ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) as a Single Agent and in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) in Subjects With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors (ARTISTRY-2). Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03861793 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[263]	NCT03867175	Clinicaltrials.gov: NCT03867175. Immunotherapy With or Without SBRT in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03867175 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[264]	NCT03875092	Clinicaltrials.gov: NCT03875092. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)-China Extension Study. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03875092 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[265]	NCT03881488	Clinicaltrials.gov: NCT03881488. Study of CTX-471 as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients Post PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03881488 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[266]	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.	A1
[267]	NCT03901378	Clinicaltrials.gov: NCT03901378. Pembrolizumab With Chemotherapy in Metastatic or Unresectable High Grade Gastroenteropancreatic or Lung Neuroendocrine Carcinoma. Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901378 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[268]	NCT03910660	Clinicaltrials.gov: NCT03910660. A Trial of BXCL701 and Pembrolizumab in Patients With mCRPC Either Small Cell Neuroendocrine Prostate Cancer or Adenocarcinoma Phenotype.. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03910660 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[269]	NCT03917381	Clinicaltrials.gov: NCT03917381. GEN1046 Safety Trial in Patients With Malignant Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03917381 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[270]	NCT03924869	Clinicaltrials.gov: NCT03924869. Efficacy and Safety Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Unresected Stage I or II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-867/KEYNOTE-867). Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924869 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A3
[271]	NCT03948763	Clinicaltrials.gov: NCT03948763. A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001). Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03948763 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[272]	NCT03950674	Clinicaltrials.gov: NCT03950674. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)-Japan Extension Study. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03950674 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[273]	NCT03966456	Clinicaltrials.gov: NCT03966456. Real World Study of Four PD-1 Agents in China. Stand: 05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03966456 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[274]	NCT03968419	Clinicaltrials.gov: NCT03968419. This Study Will Evaluate the Effect of Canakinumab or Pembrolizumab Given as Monotherapy or in Combination as Neo-adjuvant Treatment for Subjects With Early Stages NSCLC.. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968419 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[275]	NCT03970746	Clinicaltrials.gov: NCT03970746. Safety, Immunogenicity and Preliminary Clinical Activity Study of PDC*lung01 Cancer Vaccine in NSCLC. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03970746 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[276]	NCT03971045	Clinicaltrials.gov: NCT03971045. Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971045 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[277]	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.	A1
[278]	NCT03976323	Clinicaltrials.gov: NCT03976323. Study of Pembrolizumab With Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in First-line (1L) Metastatic Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-006, KEYLYNK-006). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03976323 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[279]	NCT03976362	Clinicaltrials.gov: NCT03976362. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03976362 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[280]	NCT03976375	Clinicaltrials.gov: NCT03976375. Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (E7080/MK-7902) vs. Docetaxel in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008). Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03976375 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[281]	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
[282]	NCT03991819	Clinicaltrials.gov: NCT03991819. Study of Binimetinib in Combination With Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991819 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[283]	NCT03996473	Clinicaltrials.gov: NCT03996473. Study to Test the Safety and How Radium-223 Dichloride an Alpha Particle-emitting Radioactive Agent Works in Combination With Pembrolizumab an Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Bone Metastases. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03996473 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[284]	NCT04007744	Clinicaltrials.gov: NCT04007744. Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04007744 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[285]	NCT04027946	Clinicaltrials.gov: NCT04027946. LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04027946 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[286]	NCT04030455	Clinicaltrials.gov: NCT04030455. Cisplatin, Docetaxel, and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage II-III Laryngeal Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030455 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[287]	NCT04032418	Clinicaltrials.gov: NCT04032418. Pembrolizumab Every 12 Weeks Versus Every 3 Weeks in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04032418 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[288]	NCT04032704	Clinicaltrials.gov: NCT04032704. A Study of Ladiratumumab Vedotin in Advanced Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04032704 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[289]	NCT04032847	Clinicaltrials.gov: NCT04032847. ATL001 in Patients With Advanced Unresectable or Metastatic NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04032847 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[290]	NCT04037462	Clinicaltrials.gov: NCT04037462. Induction of Sensence Using Dexamethasone to Re-sensitize NSCLC to Anti-PD1 Therapy. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04037462 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[291]	NCT04040361	Clinicaltrials.gov: NCT04040361. Neoadjuvant Therapy of Pembrolizumab + Ramucirumab for PD-L1 Positive Stage IB-III A Lung Cancer (EAST ENERGY). Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04040361 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[292]	NCT04042701	Clinicaltrials.gov: NCT04042701. DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042701 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[293]	NCT04044859	Clinicaltrials.gov: NCT04044859. ADP-A2M4CD8 as Monotherapy or in Combination With Either Nivolumab or Pembrolizumab in HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044859 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[294]	NCT04056026	Clinicaltrials.gov: NCT04056026. A Single Dose FMT Infusion as an Adjunct to Keytruda for Metastatic Mesothelioma. Stand: 09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056026 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[295]	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
[296]	NCT04061590	Clinicaltrials.gov: NCT04061590. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04061590 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[297]	NCT04069442	Clinicaltrials.gov: NCT04069442. cDC1 Prognostic and Predictive Role in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04069442 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[298]	NCT04076228	Clinicaltrials.gov: NCT04076228. Biomarkers to Predict the Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04076228 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[299]	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
[300]	NCT04093167	Clinicaltrials.gov: NCT04093167. Study of CTDNA Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in NSCLC. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04093167 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[301]	NCT04094909	Clinicaltrials.gov: NCT04094909. Rh-endostatin Combined With Chemotherapy and Pembrolizumab for Advanced NSCLC. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094909 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[302]	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
[303]	NCT04114136	Clinicaltrials.gov: NCT04114136. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04114136 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[304]	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 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[305]	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
[306]	NCT04120454	Clinicaltrials.gov: NCT04120454. Ramucirumab and Pembrolizumab for the Treatment of EGFR Mutant Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04120454 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[307]	NCT04130516	Clinicaltrials.gov: NCT04130516. Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801 alone and With Pembrolizumab. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04130516 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[308]	NCT04139317	Clinicaltrials.gov: NCT04139317. Safety and Efficacy of Capmatinib (INC280) Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in NSCLC With PD-L1 \geq 50%. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04139317 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[309]	NCT04140526	Clinicaltrials.gov: NCT04140526. Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04140526 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[310]	NCT04146064	Clinicaltrials.gov: NCT04146064. Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04146064 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[311]	NCT04148937	Clinicaltrials.gov: NCT04148937. A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04148937 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[312]	NCT04153097	Clinicaltrials.gov: NCT04153097. Real World Observational Study of Pembrolizumab for Chinese Advanced NSCLC. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153097 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[313]	NCT04153565	Clinicaltrials.gov: NCT04153565. A Study of Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) (MK-3475-A17). Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153565 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[314]	NCT04153734	Clinicaltrials.gov: NCT04153734. Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) \geq 50% Locally Advanced NSCLC. Stand: 11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153734 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[315]	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.	A1
[316]	NCT04158700	Clinicaltrials.gov: NCT04158700. A Study of LY3200882 and Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04158700 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[317]	NCT04164745	Clinicaltrials.gov: NCT04164745. Efficacy and Safety Study of Anlotinib With Pembrolizumab in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04164745 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2019.	A5
[318]	NCT04165070	Clinicaltrials.gov: NCT04165070. KEYMAKER-U01 Substudy 1: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01A/KEYMAKER-U01A). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04165070 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[319]	NCT04165083	Clinicaltrials.gov: NCT04165083. KEYMAKER-U01 Substudy 2: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01B/KEYMAKER-U01B). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04165083 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[320]	NCT04165096	Clinicaltrials.gov: NCT04165096. KEYMAKER-U01 Substudy 3: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Previously Treated With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Therapy (MK-3475-01C/KEYMAKER-U01C). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04165096 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[321]	NCT04165798	Clinicaltrials.gov: NCT04165798. KEYMAKER-U01 Umbrella Master Study: Studies of Investigational Agents With Either Pembrolizumab (MK-3475) Alone or With Pembrolizumab PLUS Chemotherapy in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-U01/KEYMAKER-U01). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04165798 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[322]	NCT04166487	Clinicaltrials.gov: NCT04166487. Plasma-Adapted First-Line Pembro In NSCLC. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166487 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[323]	NCT04166734	Clinicaltrials.gov: NCT04166734. Pembrolizumab and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166734 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[324]	NCT04187872	Clinicaltrials.gov: NCT04187872. LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04187872 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[325]	NCT04194944	Clinicaltrials.gov: NCT04194944. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04194944 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[326]	NCT04198766	Clinicaltrials.gov: NCT04198766. Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab (Keytruda®) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198766 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[327]	NCT04201145	Clinicaltrials.gov: NCT04201145. Pembrolizumab + Defactinib In Pleural Mesothelioma. Stand: 11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201145 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[328]	NCT04216316	Clinicaltrials.gov: NCT04216316. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Berzosertib (M6620, VX-970), to the Usual Treatments (Carboplatin 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.	A1
[329]	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.	A1
[330]	NCT04225117	Clinicaltrials.gov: NCT04225117. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225117 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[331]	NCT04234113	Clinicaltrials.gov: NCT04234113. Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04234113 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[332]	NCT04244552	Clinicaltrials.gov: NCT04244552. A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04244552 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[333]	NCT04252365	Clinicaltrials.gov: NCT04252365. Sintilimab Versus Pembrolizumab for Advanced-stage Non-Small-Cell Lung Cancer. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04252365 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A1
[334]	NCT04253964	Clinicaltrials.gov: NCT04253964. Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04253964 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[335]	NCT04256707	Clinicaltrials.gov: NCT04256707. Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256707 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[336]	NCT04265534	Clinicaltrials.gov: NCT04265534. KEAPSAKE: A Study of Telaglenastat (CB-839) With Standard-of-Care Chemoimmunotherapy in 1L KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous NSCLC. Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04265534 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[337]	NCT04266730	Clinicaltrials.gov: NCT04266730. Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Concurrently With Pembrolizumab. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04266730 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[338]	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
[339]	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
[340]	NCT04274907	Clinicaltrials.gov: NCT04274907. A Safety Study of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With High Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) Expression. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04274907 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[341]	NCT04282044	Clinicaltrials.gov: NCT04282044. Study of CRX100 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Malignancies. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04282044 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[342]	NCT04287829	Clinicaltrials.gov: NCT04287829. Pembrolizumab Plus Lenvatinib In Second Line and Third Line Malignant Pleural mesothelioma Patients. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04287829 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[343]	NCT04291755	Clinicaltrials.gov: NCT04291755. Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04291755 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[344]	NCT04297605	Clinicaltrials.gov: NCT04297605. Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04297605 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[345]	NCT04301011	Clinicaltrials.gov: NCT04301011. Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04301011 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[346]	NCT04306042	Clinicaltrials.gov: NCT04306042. A Survival Observational Study in Patients With Advanced IIIB-IV Squamous Cell Lung Cancer Receiving PD-1 Combination With Chemotherapy. Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04306042 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[347]	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
[348]	NCT04317534	Clinicaltrials.gov: NCT04317534. Adjuvant Pembrolizumab vs Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04317534 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[349]	NCT04322617	Clinicaltrials.gov: NCT04322617. Anlotinib Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322617 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[350]	NCT04324151	Clinicaltrials.gov: NCT04324151. Pembrolizumab Combined With Double Platinum Based Chemotherapy for Potentially Resectable NSCLC. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04324151 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[351]	NCT04332367	Clinicaltrials.gov: NCT04332367. Carboplatin, Taxane And Ramucirumab for Patients With NSCLC After Pemetrexed or Pembrolizumab Maintenance. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04332367 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[352]	NCT04332653	Clinicaltrials.gov: NCT04332653. NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04332653 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[353]	NCT04333004	Clinicaltrials.gov: NCT04333004. Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy. Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04333004 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[354]	NCT04335305	Clinicaltrials.gov: NCT04335305. Checkpoint Blockade in COVID-19 Pandemic. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335305 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[355]	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
[356]	NCT04339218	Clinicaltrials.gov: NCT04339218. Cryoablation in Combination (or Not) With Pembrolizumab and Pemetrexed-carboplatin in 1 st -line Treatment for Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04339218 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[357]	NCT04340882	Clinicaltrials.gov: NCT04340882. Phase 2 DoceRamPem for Patients With Metastatic or Recurrent NSCLC Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04340882 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[358]	NCT04344795	Clinicaltrials.gov: NCT04344795. Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04344795 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[359]	NCT04354246	Clinicaltrials.gov: NCT04354246. COM902 (A TIGIT Inhibitor) in Subjects With Advanced Malignancies. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04354246 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[360]	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
[361]	NCT04357873	Clinicaltrials.gov: NCT04357873. Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04357873 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[362]	NCT04358237	Clinicaltrials.gov: NCT04358237. Lurbinectedin (PM01183) Combined With Pembrolizumab in Small Cell Lung Cancer.. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04358237 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[363]	NCT04370587	Clinicaltrials.gov: NCT04370587. A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04370587 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[364]	NCT04374877	Clinicaltrials.gov: NCT04374877. Study of CHS-388 (Formerly Known as SRF388) in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04374877 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[365]	NCT04380636	Clinicaltrials.gov: NCT04380636. Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04380636 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[366]	NCT04383938	Clinicaltrials.gov: NCT04383938. Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04383938 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[367]	NCT04389632	Clinicaltrials.gov: NCT04389632. A Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389632 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[368]	NCT04393883	Clinicaltrials.gov: NCT04393883. A Study With Pembrolizumab for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04393883 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[369]	NCT04394624	Clinicaltrials.gov: NCT04394624. Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) in Combination With Ramucirumab or Ramucirumab and Pembrolizumab in Pretreated Patients With NSQ NSCLC (CARMEN-LC04). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04394624 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[370]	NCT04396457	Clinicaltrials.gov: NCT04396457. Pembrolizumab Plus Pemetrexed for Elderly Patients With Non-Sq NSCLC With PD-L1 < 50%: CJLSG1901. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04396457 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[371]	NCT04429542	Clinicaltrials.gov: NCT04429542. Study of Safety and Tolerability of BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04429542 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[372]	NCT04432857	Clinicaltrials.gov: NCT04432857. AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04432857 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[373]	NCT04452214	Clinicaltrials.gov: NCT04452214. A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04452214 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[374]	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
[375]	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
[376]	NCT04471974	Clinicaltrials.gov: NCT04471974. ZEN-3694, Enzalutamide, and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04471974 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[377]	NCT04475939	Clinicaltrials.gov: NCT04475939. Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants With Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04475939 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[378]	NCT04485013	Clinicaltrials.gov: NCT04485013. TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04485013 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[379]	NCT04490564	Clinicaltrials.gov: NCT04490564. Validation of Molecular Diagnostic Assays to Detect Cancer Biomarkers in Blood and Primary Tumor in HNSCC/NSCLC/Melanoma. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04490564 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[380]	NCT04515979	Clinicaltrials.gov: NCT04515979. Vactosertib in Combination With Pembrolizumab for PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04515979 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[381]	NCT04524689	Clinicaltrials.gov: NCT04524689. Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) in Combination With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) in Combination With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With NSQ NSCLC. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524689 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[382]	NCT04526691	Clinicaltrials.gov: NCT04526691. Datopotamab Deruxtecán (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526691 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[383]	NCT04533451	Clinicaltrials.gov: NCT04533451. Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04533451 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[384]	NCT04547504	Clinicaltrials.gov: NCT04547504. PEEmbRolizumab verSus chEmotherapy and pEmbrolizumab in Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 ≥ 50 %. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04547504 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[385]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[386]	NCT04552535	Clinicaltrials.gov: NCT04552535. A Study in the United States Using Electronic Medical Records (EMR) to Assess Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Pembrolizumab and Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04552535 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[387]	NCT04554524	Clinicaltrials.gov: NCT04554524. Chemotherapy Combined With Pembrolizumab in Treating Patients With Thymoma and Thymic Carcinoma. Stand: 10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04554524 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[388]	NCT04557007	Clinicaltrials.gov: NCT04557007. Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04557007 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[389]	NCT04561362	Clinicaltrials.gov: NCT04561362. Study BT8009-100 in Subjects With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04561362 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[390]	NCT04571632	Clinicaltrials.gov: NCT04571632. Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab+ Dendritic Cells in Solid Tumors. Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04571632 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[391]	NCT04576091	Clinicaltrials.gov: NCT04576091. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, BAY 1895344, With Radiation Therapy to the Usual Pembrolizumab Treatment for Recurrent Head and Neck Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576091 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[392]	NCT04581824	Clinicaltrials.gov: NCT04581824. Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04581824 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[393]	NCT04585035	Clinicaltrials.gov: NCT04585035. Study to Evaluate D-1553 in Subjects With Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585035 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[394]	NCT04585750	Clinicaltrials.gov: NCT04585750. The Evaluation of PC14586 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring a TP53 Y220C Mutation (PYNACLE). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585750 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[395]	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
[396]	NCT04589013	Clinicaltrials.gov: NCT04589013. Prediction of Response to Treatment With Immunotherapy + Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589013 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[397]	NCT04590781	Clinicaltrials.gov: NCT04590781. Safety and Efficacy of XmAb18087 ± Pembrolizumab in Advanced Merkel Cell Carcinoma or Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590781 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[398]	NCT04595734	Clinicaltrials.gov: NCT04595734. Liver Toxicity in Lung Cancer Patients Treated With Immune-checkpoint Inhibitors.. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04595734 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[399]	NCT04609566	Clinicaltrials.gov: NCT04609566. Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04609566 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[400]	NCT04613596	Clinicaltrials.gov: NCT04613596. Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination in Patients With a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-7. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04613596 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[401]	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
[402]	NCT04622007	Clinicaltrials.gov: NCT04622007. Tomivosertib Combined With Pembrolizumab in Subjects With PD-L1 Positive NSCLC (KICKSTART). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622007 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[403]	NCT04624204	Clinicaltrials.gov: NCT04624204. Placebo-controlled, Study of Concurrent Chemoradiation Therapy With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC) (MK 7339-013/KEYLYNK-013). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624204 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[404]	NCT04629027	Clinicaltrials.gov: NCT04629027. Evaluation System for the Efficacy of Immunologic Checkpoint Inhibitors in NSCLC. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04629027 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[405]	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.	A2
[406]	NCT04638582	Clinicaltrials.gov: NCT04638582. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04638582 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A3
[407]	NCT04645602	Clinicaltrials.gov: NCT04645602. Lenvatinib and Pembrolizumab Combination Therapy In HPV-associated Recurrent Respiratory Papilloma Patients With Laryngeal, Tracheal, and/or Pulmonary Involvement. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04645602 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[408]	NCT04660929	Clinicaltrials.gov: NCT04660929. CAR-macrophages for the Treatment of HER2 Overexpressing Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660929 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[409]	NCT04670107	Clinicaltrials.gov: NCT04670107. The Combination of Anlotinib and Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC Patients With Muti-line Therapy. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04670107 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2020.	A5
[410]	NCT04676412	Clinicaltrials.gov: NCT04676412. Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) [MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007] - China Extension Study. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04676412 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[411]	NCT04677361	Clinicaltrials.gov: NCT04677361. Feasibility Study on Expansion of MILs From NSCLC and SCLC Patients and Infusion With Pembrolizumab. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04677361 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[412]	NCT04682431	Clinicaltrials.gov: NCT04682431. A Phase 1a/1b FIH Study of PY159 and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04682431 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[413]	NCT04691375	Clinicaltrials.gov: NCT04691375. A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04691375 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[414]	NCT04698681	Clinicaltrials.gov: NCT04698681. NGS Screening Protocol to Detect Mutation of KEAP1 or NRF2/NFE2L2 Genes for the KEAPSAKE (CX-839-014) Trial. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04698681 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[415]	NCT04699123	Clinicaltrials.gov: NCT04699123. The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699123 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[416]	NCT04701476	Clinicaltrials.gov: NCT04701476. TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04701476 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[417]	NCT04710628	Clinicaltrials.gov: NCT04710628. Combination of Pembrolizumab and Lenvatinib, in Pre-treated Thymic CArcinoma paTients. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04710628 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[418]	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
[419]	NCT04716933	Clinicaltrials.gov: NCT04716933. Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006)-China Extension Study. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716933 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[420]	NCT04720976	Clinicaltrials.gov: NCT04720976. JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720976 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[421]	NCT04725188	Clinicaltrials.gov: NCT04725188. Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) or Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation Plus Docetaxel Versus Docetaxel for Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7684A-002, KEYVIBE-002). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725188 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[422]	NCT04725331	Clinicaltrials.gov: NCT04725331. A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725331 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[423]	NCT04736173	Clinicaltrials.gov: NCT04736173. Study Comparing the Combination Domvanalimab and Zimberelimab With Pembrolizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic PD-L1-High Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736173 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[424]	NCT04738487	Clinicaltrials.gov: NCT04738487. Coformulation of Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) Versus Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-003, KEYVIBE-003). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04738487 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[425]	NCT04746924	Clinicaltrials.gov: NCT04746924. A Study of Ociperlimab With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746924 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[426]	NCT04750083	Clinicaltrials.gov: NCT04750083. HX008 Plus Chemotherapy VS Pembrolizumab Plus Chemotherapy As the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04750083 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[427]	NCT04754815	Clinicaltrials.gov: NCT04754815. Study of Pembrolizumab With Single Agent Chemotherapy in Elderly Patients With Advanced NSCLC. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754815 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[428]	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
[429]	NCT04787042	Clinicaltrials.gov: NCT04787042. Phase 1a and Phase 2 Study for Safety, Preliminary Efficacy, PK and PD of ST-067. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04787042 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[430]	NCT04790682	Clinicaltrials.gov: NCT04790682. LIquid Biopsy to prEdict Responses To First-line immunotherapY in Metastatic Non-small Cell LUNG Cancer. LIBERTY LUNG. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04790682 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[431]	NCT04791215	Clinicaltrials.gov: NCT04791215. Circulating Tumor DNA Alterations in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Pembrolizumab. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04791215 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[432]	NCT04793815	Clinicaltrials.gov: NCT04793815. Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Augment Immunotherapy Efficacy (CRYOVATE). Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04793815 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[433]	NCT04804137	Clinicaltrials.gov: NCT04804137. Immune Response Under Immunotherapy in Metastatic NSCLC: Sputum, Blood Samples and Microbioata Study. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04804137 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[434]	NCT04807114	Clinicaltrials.gov: NCT04807114. A Single-cell Approach to Identify Biomarkers of Efficacy and Toxicity for ICI in NSCLC. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04807114 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[435]	NCT04807127	Clinicaltrials.gov: NCT04807127. A Single-cell Approach to Identify Biomarkers of Pulmonary Toxicity for Immune Checkpoint Blockade. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04807127 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[436]	NCT04856176	Clinicaltrials.gov: NCT04856176. A Study of Sargramostim Plus Pembrolizumab With or Without Pemetrexed in Patients With Advance Non-small Cell Lung Cancer After Completion of Chemoimmunotherapy. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04856176 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[437]	NCT04860076	Clinicaltrials.gov: NCT04860076. Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04860076 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[438]	NCT04863079	Clinicaltrials.gov: NCT04863079. Pembrolizumab in Post Radical Operation ESCC Patients With Lymph Node Positive (KEYSTONE-004). Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04863079 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[439]	NCT04866485	Clinicaltrials.gov: NCT04866485. A Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK/PD and Preliminary Efficacy of HBM4003 Combined With Anti-PD-1 Antibody. Stand: 04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866485 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[440]	NCT04875585	Clinicaltrials.gov: NCT04875585. Trial Exploring Combined Neoadjuvant Therapy With Pembrolizumab/Lenvatinib + Adjuvant Pembrolizumab in Pat. With NSCLC. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04875585 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[441]	NCT04879316	Clinicaltrials.gov: NCT04879316. Energy for Lymphocytes. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879316 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[442]	NCT04879849	Clinicaltrials.gov: NCT04879849. A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879849 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[443]	NCT04886401	Clinicaltrials.gov: NCT04886401. Retrospective Observational Study on Prediction of Response to PD-1 Immunotherapy in Patients With NSCLC. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04886401 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[444]	NCT04892472	Clinicaltrials.gov: NCT04892472. EF-36/Keynote B36: A Pilot, Randomized, Open-label Study of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) Concomitant With Pembrolizumab for First Line Treatment of Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892472 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[445]	NCT04897022	Clinicaltrials.gov: NCT04897022. A Study of Pembrolizumab and Radiation Therapy in People With Mesothelioma. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04897022 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[446]	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
[447]	NCT04909034	Clinicaltrials.gov: NCT04909034. Safety and Potential Efficacy of MS-20 In Combination With Pembrolizumab for the Treatment of NSCLC. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909034 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[448]	NCT04909684	Clinicaltrials.gov: NCT04909684. Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of Immunotherapy for NSCLC. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909684 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[449]	NCT04913337	Clinicaltrials.gov: NCT04913337. Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04913337 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[450]	NCT04914897	Clinicaltrials.gov: NCT04914897. A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Mesothelioma (Pegathor Lung 202). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914897 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[451]	NCT04924101	Clinicaltrials.gov: NCT04924101. Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Investigational Agents in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (MK-3475-B99/ KEYNOTE-B99). Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924101 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[452]	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.	A1
[453]	NCT04925986	Clinicaltrials.gov: NCT04925986. Sitravatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Treatment-Naïve PD-L1+ Non-Squamous NSCLC. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925986 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[454]	NCT04938817	Clinicaltrials.gov: NCT04938817. Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Investigational Agents for the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in Need of Second-Line Therapy (MK-3475-B98/KEYNOTE-B98). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938817 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[455]	NCT04939701	Clinicaltrials.gov: NCT04939701. Study of ASP0739 Alone and With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors With NY-ESO-1 Expression Participants. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04939701 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[456]	NCT04943445	Clinicaltrials.gov: NCT04943445. Study of a Pembrolizumab-based Organ Preservation Strategy for Locally Advanced Larynx Cancers. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04943445 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[457]	NCT04951583	Clinicaltrials.gov: NCT04951583. Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951583 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[458]	NCT04954885	Clinicaltrials.gov: NCT04954885. Evaluating Modifiable Biomarkers for the Prediction of Immunotherapy Response and Toxicity. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04954885 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[459]	NCT04956640	Clinicaltrials.gov: NCT04956640. Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956640 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[460]	NCT04956692	Clinicaltrials.gov: NCT04956692. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Subcutaneous (SC) Versus Pembrolizumab Intravenous (IV) Administered With Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-A86). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956692 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[461]	NCT04964479	Clinicaltrials.gov: NCT04964479. A Clinical Study of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsules Versus K Drug in the Treatment of First-line Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04964479 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A1
[462]	NCT04964960	Clinicaltrials.gov: NCT04964960. Pembro+Chemo in Brain Mets. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04964960 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[463]	NCT04967417	Clinicaltrials.gov: NCT04967417. Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04967417 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[464]	NCT04977453	Clinicaltrials.gov: NCT04977453. GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04977453 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[465]	NCT04989322	Clinicaltrials.gov: NCT04989322. Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy After TKIs in NSCLC. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989322 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[466]	NCT04990479	Clinicaltrials.gov: NCT04990479. Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04990479 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[467]	NCT04993677	Clinicaltrials.gov: NCT04993677. A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04993677 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[468]	NCT04994795	Clinicaltrials.gov: NCT04994795. Predictive Multimodal Signatures Associated With Response to Treatment and Prognosis of Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04994795 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[469]	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
[470]	NCT04998474	Clinicaltrials.gov: NCT04998474. FRAME-001 Personalized Vaccine in NSCLC. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04998474 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[471]	NCT04999202	Clinicaltrials.gov: NCT04999202. A Study to Learn How Safe the Study Drug BAY 2416964 (AhR Inhibitor) in Combination With the Treatment Pembrolizumab is, How This Combination Affects the Body, the Maximum Amount That Can be Given, How it Moves Into, Through and Out of the Body and Its Action Against Advanced Solid Cancers in Adults. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04999202 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[472]	NCT05008861	Clinicaltrials.gov: NCT05008861. Gut Microbiota Reconstruction for NSCLC Immunotherapy. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008861 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[473]	NCT05023837	Clinicaltrials.gov: NCT05023837. Efficacy and Safety of Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon Histological Type. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05023837 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[474]	NCT05042375	Clinicaltrials.gov: NCT05042375. A Trial of Camrelizumab Combined With Famitinib Malate in Treatment Naïve Subjects With PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05042375 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A1
[475]	NCT05048797	Clinicaltrials.gov: NCT05048797. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048797 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[476]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[477]	NCT05060432	Clinicaltrials.gov: NCT05060432. Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05060432 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[478]	NCT05061017	Clinicaltrials.gov: NCT05061017. Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05061017 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[479]	NCT05062980	Clinicaltrials.gov: NCT05062980. Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Non-Small Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05062980 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[480]	NCT05064280	Clinicaltrials.gov: NCT05064280. Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With TNBC, NSCLC, and Other Tumor Types and Brain Metastases. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05064280 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[481]	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
[482]	NCT05070247	Clinicaltrials.gov: NCT05070247. A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05070247 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[483]	NCT05071014	Clinicaltrials.gov: NCT05071014. A Study of Pembrolizumab and Cryoablation in People With Mesothelioma. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05071014 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[484]	NCT05077709	Clinicaltrials.gov: NCT05077709. IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or mUBC. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05077709 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[485]	NCT05078931	Clinicaltrials.gov: NCT05078931. A Study to Evaluate Pembrolizumab Plus Lenvatinib in PD-L1 Positive TKI Resistant NSCLC Patients. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05078931 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[486]	NCT05081609	Clinicaltrials.gov: NCT05081609. A Study to Investigate Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination With Pembrolizumab and/or Chemotherapy or TransCon TLR7/8 Agonist in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05081609 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[487]	NCT05081674	Clinicaltrials.gov: NCT05081674. Brazilian Lung Immunotherapy Study. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05081674 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[488]	NCT05082610	Clinicaltrials.gov: NCT05082610. A Study of HMBD-002, a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05082610 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[489]	NCT05085028	Clinicaltrials.gov: NCT05085028. A Randomised Open-label Phase III Trial of Reduced Frequency Pembrolizumab immuNothErapy for First-line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05085028 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[490]	NCT05086692	Clinicaltrials.gov: NCT05086692. A Beta-only IL-2 ImmunoTherapY Study. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05086692 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[491]	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
[492]	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.	A1
[493]	NCT05098132	Clinicaltrials.gov: NCT05098132. Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05098132 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[494]	NCT05117242	Clinicaltrials.gov: NCT05117242. Safety and Efficacy Study of GEN1046 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Recurrent (Non-small Cell) Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05117242 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[495]	NCT05127590	Clinicaltrials.gov: NCT05127590. RBN-2397 in Combination With Pembrolizumab in Patients With SCCL. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127590 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[496]	NCT05128487	Clinicaltrials.gov: NCT05128487. A Study of NDI 1150-101 in Patients With Solid Tumors. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05128487 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[497]	NCT05129462	Clinicaltrials.gov: NCT05129462. Consistency of PD-L1 Detecting Method Between E1L3N and 22C3 Monoclonal Antibodies in NSCLC Patients. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05129462 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2021.	A5
[498]	NCT05141357	Clinicaltrials.gov: NCT05141357. A Study of HBI-8000 (Tucidinostat) With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05141357 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[499]	NCT05171062	Clinicaltrials.gov: NCT05171062. Dose Escalation Trial of Bexmarilimab (FP-1305) Plus Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171062 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[500]	NCT05172258	Clinicaltrials.gov: NCT05172258. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Ipatasertib, to the Usual Immunotherapy Treatment (Pembrolizumab) in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05172258 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[501]	NCT05180799	Clinicaltrials.gov: NCT05180799. A Phase ½ Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody (Currently Enrolling Patients With Nonsquamous or Recurrent NSCLC (Type IIB, IIIA, IV)). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180799 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[502]	NCT05186974	Clinicaltrials.gov: NCT05186974. Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186974 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[503]	NCT05187338	Clinicaltrials.gov: NCT05187338. Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05187338 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[504]	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 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[505]	NCT05207371	Clinicaltrials.gov: NCT05207371. Clinical Trial of GAIA-102 for Advanced and Relapse NSCLC. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05207371 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[506]	NCT05208762	Clinicaltrials.gov: NCT05208762. A Study of SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05208762 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[507]	NCT05215340	Clinicaltrials.gov: NCT05215340. Study of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in the First-line Treatment of Subjects With Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05215340 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[508]	NCT05215574	Clinicaltrials.gov: NCT05215574. Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05215574 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[509]	NCT05222087	Clinicaltrials.gov: NCT05222087. PRIME_LUNG: Primary Radiotherapy In MEtastatic Lung Cancer - A Pilot Study. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222087 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[510]	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
[511]	NCT05226598	Clinicaltrials.gov: NCT05226598. Study of Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-007/KEYVIBE-007). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05226598 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[512]	NCT05226728	Clinicaltrials.gov: NCT05226728. Pharmacokinetically-guided on the Individualization of Pembrolizumab Administration in the Treatment of Lung Cancer. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05226728 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[513]	NCT05229614	Clinicaltrials.gov: NCT05229614. Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05229614 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[514]	NCT05234606	Clinicaltrials.gov: NCT05234606. A Safety and Preliminary Efficacy Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Select Advanced Solid Tumors. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05234606 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[515]	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.	A1
[516]	NCT05256381	Clinicaltrials.gov: NCT05256381. A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05256381 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[517]	NCT05258279	Clinicaltrials.gov: NCT05258279. Lenvatinib in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab for NSCLC With EGFR Mutations. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05258279 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[518]	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
[519]	NCT05266846	Clinicaltrials.gov: NCT05266846. Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for ALK-rearranged NSCLC With Persistent 5'ALK. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05266846 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[520]	NCT05267366	Clinicaltrials.gov: NCT05267366. Chemotherapy Combines With Bevacizumab and PD-1 Inhibitor in Non-squamous NSCLC. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05267366 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[521]	NCT05267470	Clinicaltrials.gov: NCT05267470. A Study of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-cancer Therapy in SqNSCLC With FGFR2b Overexpression (FORTITUDE-201). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05267470 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[522]	NCT05269381	Clinicaltrials.gov: NCT05269381. Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05269381 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[523]	NCT05273827	Clinicaltrials.gov: NCT05273827. Effect of Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy on Perioperative Analgesia and Postoperative Delirium. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05273827 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[524]	NCT05281003	Clinicaltrials.gov: NCT05281003. Pembrolizumab Plus Chemo in Neoadjuvant Treatment of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Eastern Cooperative Thoracic Oncology Projects 2004, ECTOP-2004). Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05281003 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[525]	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
[526]	NCT05298423	Clinicaltrials.gov: NCT05298423. Study of Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Pembrolizumab/Vibostolimab Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab in Participants With Stage III Non-small Cell Lung Cancer (MK-7684A-006/KEYVIBE-006). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05298423 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[527]	NCT05303493	Clinicaltrials.gov: NCT05303493. Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303493 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[528]	NCT05311618	Clinicaltrials.gov: NCT05311618. Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05311618 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[529]	NCT05317858	Clinicaltrials.gov: NCT05317858. Blood-brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound With Standard of Care Treatment of NSCLC Brain Mets. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05317858 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[530]	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.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[531]	NCT05321212	Clinicaltrials.gov: NCT05321212. Efficacy and Safety of PEMBrolizumab PD-L1-positive (>50% of Tumor Cells), Advanced NSCL Cancer(PEMBREIZH). Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05321212 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[532]	NCT05338580	Clinicaltrials.gov: NCT05338580. Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338580 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[533]	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.	A1
[534]	NCT05353439	Clinicaltrials.gov: NCT05353439. Testing of Tazemetostat in Combination With Topotecan and Pembrolizumab in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05353439 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[535]	NCT05358548	Clinicaltrials.gov: NCT05358548. ATATcH Alternating Treatment Plans for Advanced Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05358548 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[536]	NCT05368207	Clinicaltrials.gov: NCT05368207. Pembrolizumab in Small Cell Carcinoma of Ovary - Hypercalcemic Type Patient. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05368207 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[537]	NCT05383716	Clinicaltrials.gov: NCT05383716. Neoadjuvant/Adjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05383716 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[538]	NCT05384015	Clinicaltrials.gov: NCT05384015. Study of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy Combination in First Line Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384015 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[539]	NCT05387109	Clinicaltrials.gov: NCT05387109. Penpulimab Combined With Anlotinib in Neoadjuvant Treatment of Resectable Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05387109 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[540]	NCT05393635	Clinicaltrials.gov: NCT05393635. ITIL-168 in Advanced Solid Tumors. Stand: 12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393635 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[541]	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
[542]	NCT05415358	Clinicaltrials.gov: NCT05415358. Immune Signature Analysis of Disease Progression in Post Immunotherapy Lung Cancer Patients. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05415358 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[543]	NCT05418660	Clinicaltrials.gov: NCT05418660. Observational Retro-prospective 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
[544]	NCT05425576	Clinicaltrials.gov: NCT05425576. OT-101 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Malignant Pleural Mesothelioma Failing to Respond to Checkpoint Inhibition. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425576 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[545]	NCT05430009	Clinicaltrials.gov: NCT05430009. Liver SBRT in Combination With Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05430009 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[546]	NCT05431582	Clinicaltrials.gov: NCT05431582. Phase I Study of ZN-c3 and Bevacizumab ± Pembrolizumab in Metastatic CCNE1 Amplified and TP53 Mutant Solid Tumors. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05431582 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[547]	NCT05467748	Clinicaltrials.gov: NCT05467748. EZH2 Inhibitor, Tazemetostat, and PD-1 Blockade for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05467748 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[548]	NCT05469178	Clinicaltrials.gov: NCT05469178. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Anti-tumor Activity of Bemcentinib in Combination With Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin in Adult Participants With Untreated Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05469178 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[549]	NCT05492682	Clinicaltrials.gov: NCT05492682. START: Safety and Anti-Tumor Activity of PeptiCRAd-1 in Treatment of Cancer. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05492682 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[550]	NCT05493566	Clinicaltrials.gov: NCT05493566. Low-Dose Interleukin-2 and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05493566 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[551]	NCT05499390	Clinicaltrials.gov: NCT05499390. AK112 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05499390 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[552]	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
[553]	NCT05502237	Clinicaltrials.gov: NCT05502237. Zimberelimab and Domvanalimab in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05502237 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[554]	NCT05537740	Clinicaltrials.gov: NCT05537740. A First-in-human Study to Learn How Safe the Study Drug BAY3375968, an Anti-CCR8 Antibody, is, When Given Alone or in Combination With Pembrolizumab, How it Affects the Body, How it Moves Into, Through, and Out of the Body, and to Find the Best Dose in Participants With Advanced Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05537740 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[555]	NCT05544929	Clinicaltrials.gov: NCT05544929. A Study of Safety and Efficacy of KFA115 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Select Advanced Cancers. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05544929 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[556]	NCT05549037	Clinicaltrials.gov: NCT05549037. Effect of Time-of-Day (ToD) for Immunochemotherapy on PFS in NSCLC. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05549037 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[557]	NCT05555732	Clinicaltrials.gov: NCT05555732. Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in 1L Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung07). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555732 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[558]	NCT05565378	Clinicaltrials.gov: NCT05565378. A Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants With Previously Untreated, Advanced/Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05565378 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[559]	NCT05566223	Clinicaltrials.gov: NCT05566223. CISH Inactivated TILs in the Treatment of NSCLC. Stand: 12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05566223 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[560]	NCT05570825	Clinicaltrials.gov: NCT05570825. SX-682 With Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic or Recurrent Stage IIIc or IV Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05570825 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[561]	NCT05572684	Clinicaltrials.gov: NCT05572684. A Safety, Tolerability and Efficacy Study of NC410 Plus Pembrolizumab in Participants With Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572684 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[562]	NCT05576077	Clinicaltrials.gov: NCT05576077. A Study of TBio-4101 (TIL) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05576077 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[563]	NCT05578222	Clinicaltrials.gov: NCT05578222. Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced NSCLC Complicated With COPD. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05578222 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5
[564]	NCT05579366	Clinicaltrials.gov: NCT05579366. PRO1184 for Advanced Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05579366 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[565]	NCT05585034	Clinicaltrials.gov: NCT05585034. Phase 1, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05585034 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[566]	NCT05589818	Clinicaltrials.gov: NCT05589818. Pembrolizumab for Advanced NSCLC and PS 2-3. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05589818 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[567]	NCT05597839	Clinicaltrials.gov: NCT05597839. Study of DF9001 in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05597839 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[568]	NCT05599789	Clinicaltrials.gov: NCT05599789. Pembrolizumab in Combination With Plinabulin and Docetaxel For Metastatic NSCLC After ICIs (KeyPemls-004). Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05599789 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[569]	NCT05609578	Clinicaltrials.gov: NCT05609578. Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced NSCLC With KRAS G12C Mutation. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609578 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[570]	NCT05609968	Clinicaltrials.gov: NCT05609968. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50% (MK-3475-D46). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609968 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[571]	NCT05613413	Clinicaltrials.gov: NCT05613413. A Pilot Phase II Study of Maintenance Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Patients With Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sqNSCLC). Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05613413 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[572]	NCT05614102	Clinicaltrials.gov: NCT05614102. A First-in-human Study to Learn How Safe the Study Drug BAY2965501 is, Find the Best Dose (Single Drug & Combination), How it Affects the Body, What Maximum Amount Can be Given, How it Moves Into, Through and Out of the Body, How it Acts on Different Tumors in Participants With Advanced Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05614102 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[573]	NCT05617313	Clinicaltrials.gov: NCT05617313. Study of GT103 in Combination With Pembrolizumab in Refractory, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05617313 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[574]	NCT05620134	Clinicaltrials.gov: NCT05620134. Study of JK08 in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620134 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[575]	NCT05623319	Clinicaltrials.gov: NCT05623319. Pembrolizumab and Olaparib Treatment of Extensive Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05623319 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[576]	NCT05627960	Clinicaltrials.gov: NCT05627960. First in Human Phase 1 Study of AG01 Anti-Progranulin/GP88 Antibody in Advanced Solid Tumor Malignancies. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627960 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[577]	NCT05633602	Clinicaltrials.gov: NCT05633602. Ramucirumab Plus Pembrolizumab vs Usual Care for Treatment of Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Following Immunotherapy, Pragmatica-Lung Study. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633602 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[578]	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
[579]	NCT05653882	Clinicaltrials.gov: NCT05653882. A Study Evaluating AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Solid Tumors. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05653882 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[580]	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
[581]	NCT05668650	Clinicaltrials.gov: NCT05668650. Double-blind Study to Evaluate the PK, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 Versus Keytruda® in Stage IV NSCLC. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05668650 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[582]	NCT05669846	Clinicaltrials.gov: NCT05669846. Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05669846 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[583]	NCT05676749	Clinicaltrials.gov: NCT05676749. C-TIL051 in Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05676749 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[584]	NCT05687266	Clinicaltrials.gov: NCT05687266. Phase III, Open-label, First-line Study of Dato-DXd in Combination With Durvalumab and Carboplatin for Advanced NSCLC Without Actionable Genomic Alterations. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687266 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[585]	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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[586]	NCT05691829	Clinicaltrials.gov: NCT05691829. Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05691829 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[587]	NCT05692999	Clinicaltrials.gov: NCT05692999. Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low doSE in Non-squamous Lung Cancer: a Non-inferiority Study. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05692999 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[588]	NCT05704985	Clinicaltrials.gov: NCT05704985. Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Locally Advanced or Metastatic EGFR+ Tumors. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704985 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[589]	NCT05705466	Clinicaltrials.gov: NCT05705466. Study of Navtemadlin Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05705466 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[590]	NCT05708950	Clinicaltrials.gov: NCT05708950. A Clinical Trial of KVA12123 Treatment Alone and in Combination With Pembrolizumab In Advanced Solid Tumors (VISTA-101). Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05708950 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[591]	NCT05709821	Clinicaltrials.gov: NCT05709821. IMM60 and Pembrolizumab in Melanoma and NSCLC. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05709821 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[592]	NCT05711914	Clinicaltrials.gov: NCT05711914. Predicting Response to PD-1 Checkpoint Blockade Using Deep Learning Analysis of Imaging and Clinical Data. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05711914 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[593]	NCT05714553	Clinicaltrials.gov: NCT05714553. NUC-3373 in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05714553 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[594]	NCT05721755	Clinicaltrials.gov: NCT05721755. Combining Radiation Therapy With Immunotherapy for the Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05721755 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[595]	NCT05722015	Clinicaltrials.gov: NCT05722015. A Study of Subcutaneous (SC) Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) vs Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475A-D77). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05722015 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[596]	NCT05739006	Clinicaltrials.gov: NCT05739006. Clinical Trial to Evaluate the PK and Safety of BCD-201 and Keytruda® in Patients With Advanced Malignancies. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05739006 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[597]	NCT05740501	Clinicaltrials.gov: NCT05740501. Pharmacokinetic Profiling of Pembrolizumab and Nivolumab in Patients With Melanoma and/or Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740501 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[598]	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
[599]	NCT05751187	Clinicaltrials.gov: NCT05751187. Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for Non-Squamous NSCLC Patients. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05751187 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[600]	NCT05775289	Clinicaltrials.gov: NCT05775289. A Study of Tobemstomig Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05775289 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[601]	NCT05777603	Clinicaltrials.gov: NCT05777603. Study of Aerosolized Antibiotics and Pembrolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05777603 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[602]	NCT05782361	Clinicaltrials.gov: NCT05782361. POTENT - Tepotinib in Combination With Pembrolizumab in NSCLC. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05782361 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[603]	NCT05789082	Clinicaltrials.gov: NCT05789082. A Study Evaluating the Safety, Activity, and Pharmacokinetics of Divarasib in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Participants With Previously Untreated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789082 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[604]	NCT05791097	Clinicaltrials.gov: NCT05791097. Study of Efficacy and Safety of Ociperlimab in Combination With Tislelizumab and Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Locally Advanced or Metastatic NSCLC.. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05791097 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[605]	NCT05792995	Clinicaltrials.gov: NCT05792995. Foundation and Clinical About the Expression of PD-1 in Peripheral Blood T Lymphocytes. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792995 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[606]	NCT05816252	Clinicaltrials.gov: NCT05816252. A Study of SKB264 for the Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05816252 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[607]	NCT05832827	Clinicaltrials.gov: NCT05832827. First-line CBDCA/PTX/LEN/Pembrolizumab Combination for Previously Untreated Advanced or Recurrent Thymic Carcinomas (Artemis). Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05832827 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[608]	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
[609]	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.	A3
[610]	NCT05846646	Clinicaltrials.gov: NCT05846646. Study of PULSAR-ICI +/- IMSA101 in Patients With Oligometastatic NSCLC and RCC. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05846646 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[611]	NCT05860296	Clinicaltrials.gov: NCT05860296. Testing Experimental Anti-cancer Drug SLC-391 With an Approved Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, for Advanced Lung Cancers. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05860296 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[612]	NCT05872867	Clinicaltrials.gov: NCT05872867. Study of WM-A1-3389 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-E90/KEYNOTE-E90). Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05872867 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[613]	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.	A1
[614]	NCT05879484	Clinicaltrials.gov: NCT05879484. Study of Front Line Pembrolizumab and Valemetostat in PD-L1 Positive, HPV-Negative Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck: The PANTHERAS. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05879484 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[615]	NCT05886439	Clinicaltrials.gov: NCT05886439. LK101 Combined With PD-1 or PD-L1 Monoclonal Antibody in the Treatment of Lung Cancer. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05886439 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[616]	NCT05887492	Clinicaltrials.gov: NCT05887492. Study of TNG260 and an Anti-PD Antibody in STK11 Mutated Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887492 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[617]	NCT05894889	Clinicaltrials.gov: NCT05894889. Pembrolizumab and Chemotherapy Neoadjuvant/Adjuvant of NSCLC. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894889 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[618]	NCT05898763	Clinicaltrials.gov: NCT05898763. TEIPP Immunotherapy in Patients With NSCLC. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898763 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[619]	NCT05899608	Clinicaltrials.gov: NCT05899608. Clinical Study of Ivonescimab for First-line Treatment of Metastatic Squamous NSCLC Patients. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05899608 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[620]	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
[621]	NCT05908799	Clinicaltrials.gov: NCT05908799. Emulation of the KEYNOTE-189 Trial Using Electronic Health Records. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05908799 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[622]	NCT05920356	Clinicaltrials.gov: NCT05920356. A Study Evaluating Sotorasib Platinum Doublet Combination Versus Pembrolizumab Platinum Doublet Combination as a Front-Line Therapy in Participants With Stage IV or Advanced Stage IIIB/C Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancers (CodeBreak 202). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05920356 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[623]	NCT05925491	Clinicaltrials.gov: NCT05925491. Pembrolizumab in Locally Advanced Sinonasal Carcinoma. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05925491 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[624]	NCT05937906	Clinicaltrials.gov: NCT05937906. Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Chemoimmunotherapy Plus Short Course of Mek Inhibitor in First Line of Treatment of Metastatic Non Squamous Non Small Cell Lung Adenocarcinoma With PDL1 < 50 %.. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05937906 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[625]	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
[626]	NCT05984277	Clinicaltrials.gov: NCT05984277. A Global Study of Volrustomig (MEDI5752) Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer.. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05984277 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[627]	NCT05996263	Clinicaltrials.gov: NCT05996263. Prognostic Value of Combined Approach Based on KEAP1/NFE2L2 Mutations and Pre-therapeutic FDG-PET/CT Radiomic Analysis in Advanced Non-small-cell Lung Cancer PDL1 ≥ 50% Treated With Pembrolizumab (PEMBROMIC). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996263 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[628]	NCT06000358	Clinicaltrials.gov: NCT06000358. The Effect of Combined Cryotherapy and Immunotherapy on Systemic T Cell Changes and Clinical Outcomes in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06000358 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[629]	NCT06008093	Clinicaltrials.gov: NCT06008093. A Study to Investigate the Efficacy of Durvalumab Plus Tremelimumab in Combination With Chemotherapy Compared With Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008093 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[630]	NCT06022757	Clinicaltrials.gov: NCT06022757. Study of XNW5004 Tablet in Combination With KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022757 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[631]	NCT06028633	Clinicaltrials.gov: NCT06028633. Efficacy and Safety of Nab-paclitaxel-Lenvatinib-Pembrolizumab as Second-line Treatment in Advanced NSCLC Patients. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028633 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[632]	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
[633]	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
[634]	NCT06045767	Clinicaltrials.gov: NCT06045767. T-Cell Repertoire Sequencing: Assessing Pembrolizumab Efficacy in Advanced Non-small Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06045767 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[635]	NCT06047379	Clinicaltrials.gov: NCT06047379. Safety and Efficacy of NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Brain Metastasis. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047379 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[636]	NCT06049212	Clinicaltrials.gov: NCT06049212. Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-2870-008). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06049212 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[637]	NCT06052852	Clinicaltrials.gov: NCT06052852. Study of BDC-3042 as Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06052852 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[638]	NCT06054152	Clinicaltrials.gov: NCT06054152. CX3CR1+T Cell Predict Immunotherapy Efficacy. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054152 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[639]	NCT06055465	Clinicaltrials.gov: NCT06055465. Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan Plus Pembrolizumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055465 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[640]	NCT06077760	Clinicaltrials.gov: NCT06077760. A Study of V940 Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (V940-002). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077760 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[641]	NCT06096844	Clinicaltrials.gov: NCT06096844. Chemotherapy Combined With Immunotherapy vs Immunotherapy Alone for Older Adults With Stage IIIB-IV Lung Cancer, The ACHIEVE Trial. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06096844 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[642]	NCT06099782	Clinicaltrials.gov: NCT06099782. A Study of Participant Reported Preference for Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Over Intravenous Pembrolizumab (MK-3475) Formulation in Multiple Tumor Types (MK-3475A-F11). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06099782 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[643]	NCT06100796	Clinicaltrials.gov: NCT06100796. Effect of DM on Outcomes and Response Rate in Patients With Advanced NSCLC on ICI. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06100796 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[644]	NCT06119581	Clinicaltrials.gov: NCT06119581. A Study of LY3537982 Plus Immunotherapy With or Without Chemotherapy in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With a Change in a Gene Called KRAS G12C. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06119581 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[645]	NCT06125197	Clinicaltrials.gov: NCT06125197. Oncolytic Adenovirus TILT-123 With Pembrolizumab as Treatment for Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125197 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[646]	NCT06131398	Clinicaltrials.gov: NCT06131398. A Study of AMG 355 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06131398 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[647]	NCT06137378	Clinicaltrials.gov: NCT06137378. European Larynx Organ Preservation Study (ELOS) [MK-3475-C44]. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06137378 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A1
[648]	NCT06140407	Clinicaltrials.gov: NCT06140407. Pembrolizumab After Radiation Therapy and Chemotherapy in Limited Stage Small Cell Lung Cancer. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140407 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[649]	NCT06142617	Clinicaltrials.gov: NCT06142617. A Prospective Study of Pembrolizumab Combining Chemotherapy in Advanced NSCLC Patients With EGFR Exon 21 Point Mutation.. Stand: 11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06142617 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[650]	NCT06151574	Clinicaltrials.gov: NCT06151574. Beamion LUNG-2: A Study to Test Whether Zongertinib (BI 1810631) Helps People With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations Compared With Standard Treatment. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06151574 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[651]	NCT06155279	Clinicaltrials.gov: NCT06155279. Induction Chemo+Immunotherapy in Resectable Epithelioid and Biphasic Pleural Mesothelioma (CHIMERA Study). Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155279 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2023.	A5
[652]	NCT06159790	Clinicaltrials.gov: NCT06159790. A Study to Compare Efficacy, Safety, and Immunogenicity of GME751 and EU-authorized Keytruda in Adult Participants With Untreated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06159790 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[653]	NCT06162221	Clinicaltrials.gov: NCT06162221. Study of RAS(ON) Inhibitor Combinations in Patients With Advanced RAS-mutated NSCLC. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162221 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[654]	NCT06170788	Clinicaltrials.gov: NCT06170788. Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50% (MK-2870-007). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170788 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[655]	NCT06173505	Clinicaltrials.gov: NCT06173505. Study of Vudalimab or Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With Advanced NSCLC. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06173505 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[656]	NCT06188208	Clinicaltrials.gov: NCT06188208. A First-in-Human (FIH) Study to Evaluate the Safety and Tolerability of VVD-130850 in Participants With Advanced Solid and Hematologic Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188208 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[657]	NCT06195527	Clinicaltrials.gov: NCT06195527. PEMBRO-K : Evaluation of Pembrolizumab Therapeutic Pharmacological Monitoring Benefit in NSCLC. Stand: 02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195527 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[658]	NCT06205706	Clinicaltrials.gov: NCT06205706. BI-1910 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205706 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[659]	NCT06212752	Clinicaltrials.gov: NCT06212752. A Study of Subcutaneous (SC) Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) vs Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475A-D77)-Japan Extension. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06212752 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[660]	NCT06216301	Clinicaltrials.gov: NCT06216301. LUNAR-2: TTFIELDS With Pembrolizumab + Platinum-based Chemotherapy for Metastatic NSCLC. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06216301 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[661]	NCT06219174	Clinicaltrials.gov: NCT06219174. Targeting ODC as an Immunotherapeutic Target in STK11 (LKB1) Pathway-Deficient NSCLC (DFMO). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06219174 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[662]	NCT06236438	Clinicaltrials.gov: NCT06236438. Study to Evaluate Adverse Events, Optimal Dose, and Change in Disease Activity, With Livmoniplimab in Combination With Budigalimab Plus Chemotherapy Versus IV Infused Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Adult Participants With Untreated Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06236438 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[663]	NCT06246110	Clinicaltrials.gov: NCT06246110. A Phase 2 Study of EIK1001 in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Stage 4 Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06246110 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[664]	NCT06249854	Clinicaltrials.gov: NCT06249854. Efficacy and Safety of Combination Therapy With Bojungikki-tang and Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06249854 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[665]	NCT06268613	Clinicaltrials.gov: NCT06268613. A Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Pembrolizumab (SB27, EU Sourced Keytruda, and US Sourced Keytruda) in Subjects With Stage II-III NSCLC Following Complete Resection and Adjuvant Platinum-based Chemotherapy. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06268613 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[666]	NCT06270706	Clinicaltrials.gov: NCT06270706. A Phase 1 Study of PLN-101095 in Adults With Advanced or Metastatic Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06270706 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[667]	NCT06280196	Clinicaltrials.gov: NCT06280196. A Study to Evaluate PK, Efficacy, and Safety of BAT3306 Plus Chemo and Compare With Keytruda®(EU/US) in Participants With IV nqNSCLC. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06280196 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[668]	NCT06307093	Clinicaltrials.gov: NCT06307093. Study Comparing the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of RPH-075 and Keytruda® in Patients With Malignant Neoplasms. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06307093 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[669]	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
[670]	NCT06311721	Clinicaltrials.gov: NCT06311721. A Study to Compare ABP 234 and Keytruda® (Pembrolizumab) in Participants With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311721 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[671]	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
[672]	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 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[673]	NCT06318286	Clinicaltrials.gov: NCT06318286. Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy With Lenvatinib for Malignant Pleural Mesothelioma. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06318286 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[674]	NCT06333951	Clinicaltrials.gov: NCT06333951. AMG 193 Alone or in Combination With Other Therapies in Subjects With Advanced Thoracic Tumors With Homozygous MTAP-deletion (Master Protocol). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333951 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[675]	NCT06343402	Clinicaltrials.gov: NCT06343402. Study of BBO-8520 in Adult Subjects With KRASG12C Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06343402 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[676]	NCT06345729	Clinicaltrials.gov: NCT06345729. A Study of MK-1084 Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With KRAS G12C Mutant, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50% (MK-1084-004). Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06345729 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[677]	NCT06348199	Clinicaltrials.gov: NCT06348199. A Study to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity Between SB27 and Keytruda in Subjects With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06348199 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[678]	NCT06357533	Clinicaltrials.gov: NCT06357533. Phase III, Open-label, Study of First-line Dato-DXd in Combination With Rilvegostomig for Advanced Non-squamous NSCLC With High PD-L1 Expression (TC \geq 50%) and Without Actionable Genomic Alterations. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357533 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[679]	NCT06364917	Clinicaltrials.gov: NCT06364917. DISCERN: Dual Versus Single ICB in PDL-1 Negative NSCLC. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364917 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[680]	NCT06388031	Clinicaltrials.gov: NCT06388031. ICI Rechallenge for Advanced NSCLC With Long-Term Response to First-Line ICI. Stand: 04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06388031 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[681]	NCT06400160	Clinicaltrials.gov: NCT06400160. Clinical Trial of TB511 in Advanced Solid Tumors. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06400160 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[682]	NCT06405230	Clinicaltrials.gov: NCT06405230. Evaluation of Programmed Death Ligand 1 (PDL1) Response to Treatment in Patient-derived Organoids and Immune-marker Positron Emission Tomography (PET) Scanning in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06405230 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[683]	NCT06422143	Clinicaltrials.gov: NCT06422143. Pembrolizumab With or Without Maintenance Sacituzumab Tirumotecan (Sac-TMT; MK-2870) in Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [MK-2870-023]. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422143 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[684]	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.	A1
[685]	NCT06430866	Clinicaltrials.gov: NCT06430866. Pharmacokinetic Similarity Between ABP 234 and Keytruda® (Pembrolizumab). Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06430866 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A3
[686]	NCT06444815	Clinicaltrials.gov: NCT06444815. A Study of VET3-TGI in Patients With Solid Tumors. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06444815 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[687]	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
[688]	NCT06448312	Clinicaltrials.gov: NCT06448312. A Study of SKB264 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06448312 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[689]	NCT06451497	Clinicaltrials.gov: NCT06451497. Phase 1 Trial of ZM008 as Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06451497 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[690]	NCT06452277	Clinicaltrials.gov: NCT06452277. A Study to Learn More About How Well BAY 2927088 Works and How Safe it is Compared With Standard Treatment, in Participants Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Mutations in the Genes of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2). Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06452277 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[691]	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
[692]	NCT06472076	Clinicaltrials.gov: NCT06472076. A Study of Belrestotug Plus Dostarlimab Compared With Placebo Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Participants With Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) High Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06472076 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[693]	NCT06483347	Clinicaltrials.gov: NCT06483347. Checkpoint Inhibitor Combinations Therapy as First Line for Inoperable Lung Cancer Via IT. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483347 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[694]	NCT06492421	Clinicaltrials.gov: NCT06492421. Neoadjuvant Intra-tumor Double Immunotherapy for Lung Cancer.. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492421 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A1
[695]	NCT06516887	Clinicaltrials.gov: NCT06516887. Study of Bemcentinib Plus Pacritinib In Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06516887 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[696]	NCT06518018	Clinicaltrials.gov: NCT06518018. Efficacy and Safety of High-Dose Rate Brachytherapy with Immunotherapy and Chemotherapy As Second-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Stand: 07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06518018 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[697]	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

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[698]	NCT06532799	Clinicaltrials.gov: NCT06532799. TIL Therapy Combined With Pembrolizumab for Advanced or Metastatic Refractory Stomach and Esophageal Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532799 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5
[699]	NCT06538012	Clinicaltrials.gov: NCT06538012. TIL Therapy Combined With Pembrolizumab for Advanced or Metastatic Refractory Lung Cancer. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06538012 . [Zugriff: 13.08.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[700]	EUCTR2004-000405-22	EU-CTR: 2004-000405-22. TE23: Randomised Phase II trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP chemotherapy in poor prognosis male germ cell tumours [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000405-22 [Zugriff: 13.08.2162]. 0000.	A1
[701]	EUCTR2004-000614-39	EU-CTR: 2004-000614-39. A multicenter, randomized, double blind study comparing the clinical effects of intravenous montelukast with placebo in patients with acute asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000614-39 [Zugriff: 13.08.2132]. 0000.	A1
[702]	EUCTR2004-002930-21	EU-CTR: 2004-002930-21. Comparative Study of the Effect of Two Doses of Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler 200 mcg and 400 mcg QD PM, Fluticasone Propionate 250 mcg BID, and Montelukast 10 mg QD PM, on Bone Mineral Density in Adults With Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002930-21 [Zugriff: 13.08.2154]. 0000.	A1
[703]	EUCTR2004-004113-42	EU-CTR: 2004-004113-42. SCH 486757 vs Codeine and Placebo in Subjects with Persistent Postviral Cough [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004113-42 [Zugriff: 13.08.2145]. 0000.	A1
[704]	EUCTR2005-000949-11	EU-CTR: 2005-000949-11. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral Suberoylanilide Hydroxamic Acid (L-001079038) in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma Previously Treated With Systemic Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000949-11 [Zugriff: 13.08.2114]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[705]	EUCTR2005-004287-23	EU-CTR: 2005-004287-23. Safety and Dose-Ranging Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004287-23 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[706]	EUCTR2005-005127-34	EU-CTR: 2005-005127-34. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 in Combination With an Optimized Background Therapy (OBT), Versus Optimized Background Therapy Alone, in HIV Infected Patients With Documented Resistance to at Least 1 Drug in Each of the 3 Classes of Licensed Oral Antiretroviral Therapies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005127-34 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[707]	EUCTR2005-005449-20	EU-CTR: 2005-005449-20. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Groups, Multicenter/ Multinational, Efficacy and Safety Study of Desloratadine 5 mg in the Treatment of Subjects With Allergic Rhinitis who Meet the Criteria for Intermittent Allergic Rhinitis (IAR) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005449-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[708]	EUCTR2005-005450-45	EU-CTR: 2005-005450-45. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter/ Multinational, Efficacy and Safety Study of Desloratadine 5 mg in the Treatment of Subjects With Allergic Rhinitis Who Meet the Criteria for Persistent Allergic Rhinitis (PER) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005450-45 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[709]	EUCTR2005-005910-20	EU-CTR: 2005-005910-20. A 12-Week Efficacy and Safety Study of Two Doses of Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Mometasone Furoate Monotherapy, in Persistent Asthmatics Previously treated With High-Dose Inhaled Glucocorticosteroids [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005910-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[710]	EUCTR2006-001577-13	EU-CTR: 2006-001577-13. A 26-Week Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate Combination Formulation Compared With Mometasone Furoate and Formoterol Monotherapy in Subjects with Persistent Asthma Previously Treated With Low-Dose Inhaled Glucocorticosteroids [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001577-13 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[711]	EUCTR2006-001578-25	EU-CTR: 2006-001578-25. A 26-Week Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate Combination Formulation Compared With Mometasone Furoate and Formoterol Monotherapy in Subjects with Persistent Asthma Previously Treated With Medium-Dose Inhaled Glucocorticosteroids [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001578-25 [Zugriff: 13.08.2155]. 0000.	A1
[712]	EUCTR2006-002308-32	EU-CTR: 2006-002308-32. A Randomized Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of 1-Year Duration with High and Medium Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Formoterol and High Dose Inhaled Mometasone Furoate Monotherapy in Subjects with Moderate to Severe COPD [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002308-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[713]	EUCTR2006-002309-30	EU-CTR: 2006-002309-30. A Randomized Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of 1-Year Duration with High and Medium Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Formoterol and High Dose Inhaled Mometasone Furoate Monotherapy in Subjects with Moderate to Severe COPD [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002309-30 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[714]	EUCTR2006-003169-15	EU-CTR: 2006-003169-15. A Phase 2 study of temozolomide (SCH 52365) in Subjects with Advanced Aerodigestive Tract Cancers Selected for Methylation of O6-Methyl-guanine-DNA Methyltransferase (MGMT) Promoter [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003169-15 [Zugriff: 13.08.2073]. 0000.	A5
[715]	EUCTR2006-004169-33	EU-CTR: 2006-004169-33. A 52-Week Efficacy and Safety Non-Inferiority Study of Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg BID Delivered by Dry Powder Inhaler (DISKUS®) Versus Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate 200/10 mcg BID Delivered by Pressurized Metered-Dose Inhaler in Persistent Asthmatics Previously Treated with Medium Doses of Inhaled Glucocorticosteroids [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004169-33 [Zugriff: 13.08.2111]. 0000.	A1
[716]	EUCTR2006-005122-23	EU-CTR: 2006-005122-23. A Phase II/III Randomized, Double-Blind Study of Paclitaxel plus Carboplatin in Combination with Vorinostat (MK-0683) or Placebo in Patients with Stage IIIB (with pleural effusion) or Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005122-23 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[717]	EUCTR2007-001959-19	EU-CTR: 2007-001959-19. A 2-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Anti-Inflammatory Effects of Low, Medium, and High Dose Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI Formulation and Medium Dose Mometasone Furoate DPI and MDI Formulations in Adults and Adolescents With Persistent Allergic Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001959-19 [Zugriff: 13.08.2151]. 0000.	A1
[718]	EUCTR2007-002693-66	EU-CTR: 2007-002693-66. A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of MK-0822 to Reduce the Risk of Fracture in Osteoporotic Postmenopausal Women Treated With Vitamin D and Calcium [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002693-66 [Zugriff: 13.08.2174]. 0000.	A1
[719]	EUCTR2007-005615-26	EU-CTR: 2007-005615-26. Safety of SCH 527123 in Subjects with Neutrophilic Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005615-26 [Zugriff: 13.08.2126]. 0000.	A1
[720]	EUCTR2007-005941-39	EU-CTR: 2007-005941-39. An Open Label, Randomized Phase I/IIa Trial Evaluating MK-0646 in Combination With Erlotinib (TARCEVA™) for Patients With Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer” [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005941-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[721]	EUCTR2008-002072-10	EU-CTR: 2008-002072-10. Multicenter, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard pemetrexed therapy compared to placebo plus standard pemetrexed therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002072-10 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[722]	EUCTR2008-003780-38	EU-CTR: 2008-003780-38. A 2-Year, Dose Range-Finding, Adaptive-Design Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003780-38 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[723]	EUCTR2008-004119-36	EU-CTR: 2008-004119-36. Proof-of-Concept and Dose Range-Finding Study of SCH 527123 in Subjects with Severe Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004119-36 [Zugriff: 13.08.2148]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[724]	EUCTR2008-004556-71	EU-CTR: 2008-004556-71. Estudio de un solo grupo para facilitar tratamiento con boceprevir a sujetos con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C crónica que no han respondido a peginterferón/ribavirina en estudios previos de Schering-Plough con boceprevir [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004556-71 [Zugriff: 13.08.2150]. 0000.	A1
[725]	EUCTR2008-004760-39	EU-CTR: 2008-004760-39. A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004760-39 [Zugriff: 13.08.2157]. 0000.	A1
[726]	EUCTR2008-007504-28	EU-CTR: 2008-007504-28. A 12-Week, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Efficacy and Safety Study of Mometasone Furoate Metered Dose Inhaler in the Treatment of Children Ages 5 to 11 Years With Persistent Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007504-28 [Zugriff: 13.08.2030]. 0000.	A1
[727]	EUCTR2009-010108-27	EU-CTR: 2009-010108-27. A Six-week Evaluator-Blind, Randomized, Active-Controlled Evaluation of the Effects of Three Doses of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate (MF/F) Metered Dose Inhaler (MDI), Montelukast, and Beclomethasone Dipropionate (BDP HFA) on the HPA Axis in Asthmatic Children 5 to 11 Years of Age (Protocol No. P05574/PN158) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010108-27 [Zugriff: 13.08.2089]. 0000.	A1
[728]	EUCTR2009-011101-16	EU-CTR: 2009-011101-16. Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of SCH 717454 in Combination with Different Treatment Regimens in Subjects with Advanced Solid Tumors (Phase 1b/2; Protocol No. P04722) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011101-16 [Zugriff: 13.08.2029]. 0000.	A1
[729]	EUCTR2009-012782-63	EU-CTR: 2009-012782-63. Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012782-63 [Zugriff: 13.08.2149]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[730]	EUCTR2010-021638-72	EU-CTR: 2010-021638-72. HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021638-72 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[731]	EUCTR2010-022134-89	EU-CTR: 2010-022134-89. The efficacy and safety of Trimetazidine in Patients with angina pectoris having been treated by percutaneous Coronary Intervention. ATPCI study An international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients treated for 2 to 4 years [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022134-89 [Zugriff: 13.08.2165]. 0000.	A1
[732]	EUCTR2011-000441-20	EU-CTR: 2011-000441-20. Randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aeruginosa [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000441-20 [Zugriff: 13.08.2033]. 0000.	A1
[733]	EUCTR2011-000442-38	EU-CTR: 2011-000442-38. Randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas Aeruginosa [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000442-38 [Zugriff: 13.08.2032]. 0000.	A1
[734]	EUCTR2011-000443-24	EU-CTR: 2011-000443-24. Long Term Safety and Tolerability Study of Open-Label Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infection due to Pseudomonas aeruginosa [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000443-24 [Zugriff: 13.08.2041]. 0000.	A1
[735]	EUCTR2011-001643-79	EU-CTR: 2011-001643-79. A 6-month safety and benefit study of inhaled fluticasone propionate/ salmeterol combination versus inhaled fluticasone propionate in the treatment of 6,200 pediatric subjects 4-11 years old with persistent asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001643-79 [Zugriff: 13.08.2169]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[736]	EUCTR2011-001644-29	EU-CTR: 2011-001644-29. SAS115359, a Safety and Efficacy Study of Inhaled Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination versus Inhaled Fluticasone Propionate in the Treatment of Adolescent and Adult Subjects with Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001644-29 [Zugriff: 13.08.2176]. 0000.	A1
[737]	EUCTR2011-002142-13	EU-CTR: 2011-002142-13. A 26-Week Randomized, Double-Blinded, Active Controlled Study Comparing the Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI Fixed Dose Combination Versus Mometasone Furoate MDI Monotherapy in Adolescents and Adults With Persistent Asthma (Protocol No. P06241 also known as P202) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002142-13 [Zugriff: 13.08.2085]. 0000.	A1
[738]	EUCTR2011-005686-20	EU-CTR: 2011-005686-20. A Phase II, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone in Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection cIAI [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005686-20 [Zugriff: 13.08.2163]. 0000.	A1
[739]	EUCTR2012-001855-38	EU-CTR: 2012-001855-38. A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Finding Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-8237 using an Environmental Exposure Chamber in Subjects with House Dust induced Allergic Rhinitis/Rhinoconjunctivitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001855-38 [Zugriff: 13.08.2125]. 0000.	A1
[740]	EUCTR2012-004162-17	EU-CTR: 2012-004162-17. A randomised, double-blind, double dummy, parallel group study comparing Fluticasone propionate formoterol fumarate (flutiform®) 250/10 µg (2 puffs BID) and flutiform® 125/5 µg (2 puffs BID) versus Formoterol fumarate dihydrate (Atimos®) 12 µg (1 puff BID) in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004162-17 [Zugriff: 13.08.2091]. 0000.	A1
[741]	EUCTR2012-004391-19	EU-CTR: 2012-004391-19. A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[742]	EUCTR2013-002483-84	EU-CTR: 2013-002483-84. Multicenter, randomized, blinded, two-period cross-over study to assess the effect of glycopyrronium (44 µg QD) versus tiotropium (18 µg QD) on morning symptoms and pulmonary function in patients with moderate to severe COPD [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002483-84 [Zugriff: 13.08.2027]. 0000.	A1
[743]	EUCTR2013-002513-35	EU-CTR: 2013-002513-35. A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002513-35 [Zugriff: 13.08.2175]. 0000.	A1
[744]	EUCTR2013-005357-79	EU-CTR: 2013-005357-79. Long Term Administration of Inhaled Mannitol in Cystic Fibrosis – A Safety and Efficacy Trial in Adult Cystic Fibrosis Subjects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005357-79 [Zugriff: 13.08.2037]. 0000.	A1
[745]	EUCTR2014-000305-13	EU-CTR: 2014-000305-13. Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban Versus Placebo IN Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk (MARINER) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000305-13 [Zugriff: 13.08.2140]. 0000.	A1
[746]	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.	A1
[747]	EUCTR2014-001473-14	EU-CTR: 2014-001473-14. A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[748]	EUCTR2014-003090-42	EU-CTR: 2014-003090-42. REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003090-42 [Zugriff: 13.08.2061]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[749]	EUCTR2014-003443-35	EU-CTR: 2014-003443-35. A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind study of ficlatuzumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in subjects who have previously untreated metastatic, EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) and BDX004 Positive Label [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003443-35 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[750]	EUCTR2014-003673-42	EU-CTR: 2014-003673-42. SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[751]	EUCTR2014-004582-24	EU-CTR: 2014-004582-24. A Study of the Bronchodilator Effect of Formoterol Fumarate Used in Combination With Mometasone Furoate Metered Dose Inhaler in Children With Persistent Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004582-24 [Zugriff: 13.08.2131]. 0000.	A1
[752]	EUCTR2014-004583-38	EU-CTR: 2014-004583-38. Open-Label Safety Study of MF/F in Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004583-38 [Zugriff: 13.08.2086]. 0000.	A1
[753]	EUCTR2014-004776-27	EU-CTR: 2014-004776-27. A Phase Ib Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Bronchodilatory Effect of MK-0476 in Patients with Chronic Asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004776-27 [Zugriff: 13.08.2138]. 0000.	A1
[754]	EUCTR2014-004875-21	EU-CTR: 2014-004875-21. Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05067) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004875-21 [Zugriff: 13.08.2143]. 0000.	A1
[755]	EUCTR2014-004916-12	EU-CTR: 2014-004916-12. Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05106) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004916-12 [Zugriff: 13.08.2144]. 0000.	A1
[756]	EUCTR2014-004917-10	EU-CTR: 2014-004917-10. Efficacy and Safety of Mometasone Furoate Nasal Spray in Children With Adenoid Hypertrophy. SNORE Study (P05155) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004917-10 [Zugriff: 13.08.2136]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[757]	EUCTR2014-004918-28	EU-CTR: 2014-004918-28. PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05528) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004918-28 [Zugriff: 13.08.2134]. 0000.	A1
[758]	EUCTR2014-004919-36	EU-CTR: 2014-004919-36. Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (Mfns) 200 Mcg Qd in the Relief of Nasal Congestion Associated with Seasonal Allergic Rhinitis (Sar) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004919-36 [Zugriff: 13.08.2133]. 0000.	A1
[759]	EUCTR2014-004920-23	EU-CTR: 2014-004920-23. PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05583) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004920-23 [Zugriff: 13.08.2135]. 0000.	A1
[760]	EUCTR2014-004921-41	EU-CTR: 2014-004921-41. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of mometasone furoate nasal spray in pediatric subjects with perennial allergic rhinitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004921-41 [Zugriff: 13.08.2137]. 0000.	A1
[761]	EUCTR2014-004922-16	EU-CTR: 2014-004922-16. A study of long-term (12-24 weeks) administration of mometasone furoate nasal spray in pediatric subjects with perennial allergic rhinitis (Protocol No. P06333) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004922-16 [Zugriff: 13.08.2127]. 0000.	A1
[762]	EUCTR2014-004923-40	EU-CTR: 2014-004923-40. Double blind, placebo controlled trial, evaluating the role of Nasonex® in the management of nasal obstruction secondary to adenoids hypertrophy in children [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004923-40 [Zugriff: 13.08.2119]. 0000.	A1
[763]	EUCTR2014-004924-23	EU-CTR: 2014-004924-23. Study of Mometasone Furoate Nasal Spray and Oxymetazoline Nasal Spray Given Together Once A Day To Treat Seasonal Allergic Rhinitis (P04500) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004924-23 [Zugriff: 13.08.2153]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[764]	EUCTR2014-004925-42	EU-CTR: 2014-004925-42. Efficacy and Safety of 200 mcg BID Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) vs Placebo as Adjunctive Treatment to Antibiotics in Relief of Symptoms of Acute Bacterial Sinusitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004925-42 [Zugriff: 13.08.2142]. 0000.	A1
[765]	EUCTR2014-004926-17	EU-CTR: 2014-004926-17. Clinical Trial to Assess Efficacy, Safety, Treatment Adherence and Quality of Life Impact of Mometasone Furoate in Asthmatic Patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004926-17 [Zugriff: 13.08.2103]. 0000.	A1
[766]	EUCTR2014-005118-49	EU-CTR: 2014-005118-49. Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[767]	EUCTR2014-005386-67	EU-CTR: 2014-005386-67. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b and to Evaluate the Efficacy and Safety of Intratumoral Talimogene Laherparepvec in Combination With Systemic Pembrolizumab to Treat Subjects With Advanced Solid Tumors in Phase 2 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67 [Zugriff: 13.08.2107]. 0000.	A5
[768]	EUCTR2014-005614-29	EU-CTR: 2014-005614-29. A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[769]	EUCTR2015-000417-44	EU-CTR: 2015-000417-44. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44 [Zugriff: 13.08.2100]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[770]	EUCTR2015-001123-22	EU-CTR: 2015-001123-22. A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22 [Zugriff: 13.08.2072]. 0000.	A1
[771]	EUCTR2015-002067-41	EU-CTR: 2015-002067-41. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41 [Zugriff: 13.08.2079]. 0000.	A1
[772]	EUCTR2015-002241-55	EU-CTR: 2015-002241-55. A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[773]	EUCTR2015-002901-12	EU-CTR: 2015-002901-12. A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12 [Zugriff: 13.08.2062]. 0000.	A1
[774]	EUCTR2015-003694-15	EU-CTR: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[775]	EUCTR2015-003928-31	EU-CTR: 2015-003928-31. A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients with Advanced Solid Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003928-31 [Zugriff: 13.08.2040]. 0000.	A1
[776]	EUCTR2015-004260-10	EU-CTR: 2015-004260-10. 89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10 [Zugriff: 13.08.2082]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[777]	EUCTR2015-005007-86	EU-CTR: 2015-005007-86. A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 [Zugriff: 13.08.2171]. 0000.	A1
[778]	EUCTR2015-005008-27	EU-CTR: 2015-005008-27. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27 [Zugriff: 13.08.2168]. 0000.	A1
[779]	EUCTR2015-005156-94	EU-CTR: 2015-005156-94. Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[780]	EUCTR2016-000229-38	EU-CTR: 2016-000229-38. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[781]	EUCTR2016-000857-11	EU-CTR: 2016-000857-11. A Phase II study of Switch Maintenance Pembrolizumab in patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who do not progress after First Line Platinum Doublet Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000857-11 [Zugriff: 13.08.2080]. 0000.	A1
[782]	EUCTR2016-001080-36	EU-CTR: 2016-001080-36. A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[783]	EUCTR2016-001252-22	EU-CTR: 2016-001252-22. Pembrolizumab (MK-3475) as maintenance unresectable stage III NSCLC after chemoradiotherapy (MP-LALC- Maintenance Pembrolizumab in Locally Advanced Lung Cancer) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001252-22 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[784]	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: 13.08.2108]. 0000.	A1
[785]	EUCTR2016-002286-60	EU-CTR: 2016-002286-60. A Phase Ii/Iii Randomized Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002286-60 [Zugriff: 13.08.2038]. 0000.	A1
[786]	EUCTR2016-002718-32	EU-CTR: 2016-002718-32. A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32 [Zugriff: 13.08.2066]. 0000.	A1
[787]	EUCTR2016-003609-32	EU-CTR: 2016-003609-32. A Phase II Multi-Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32 [Zugriff: 13.08.2049]. 0000.	A1
[788]	EUCTR2016-003819-36	EU-CTR: 2016-003819-36. Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36 [Zugriff: 13.08.2059]. 0000.	A2
[789]	EUCTR2016-004289-25	EU-CTR: 2016-004289-25. A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[790]	EUCTR2016-004309-15	EU-CTR: 2016-004309-15. A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004309-15 [Zugriff: 13.08.2042]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[791]	EUCTR2016-004353-32	EU-CTR: 2016-004353-32. Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32 [Zugriff: 13.08.2044]. 0000.	A1
[792]	EUCTR2016-004364-20	EU-CTR: 2016-004364-20. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS \geq 50%) (KEYNOTE-598) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[793]	EUCTR2016-004611-13	EU-CTR: 2016-004611-13. Phase 1b/2a Safety and Pharmacokinetic Study of G1T28 in Patients with Previously Treated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) Receiving Topotecan Chemotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004611-13 [Zugriff: 13.08.2092]. 0000.	A1
[794]	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.	A1
[795]	EUCTR2016-004682-11	EU-CTR: 2016-004682-11. A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO3, a CAR T Cell Treatment Targeting CD19 and CD22 with Anti PD-1 Antibody in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11 [Zugriff: 13.08.2118]. 0000.	A1
[796]	EUCTR2016-005042-37	EU-CTR: 2016-005042-37. A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[797]	EUCTR2017-000105-20	EU-CTR: 2017-000105-20. Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20 [Zugriff: 13.08.2060]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[798]	EUCTR2017-000300-26	EU-CTR: 2017-000300-26. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[799]	EUCTR2017-000689-30	EU-CTR: 2017-000689-30. Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000689-30 [Zugriff: 13.08.2070]. 0000.	A5
[800]	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: 13.08.2052]. 0000.	A1
[801]	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: 13.08.2106]. 0000.	A2
[802]	EUCTR2017-001123-53	EU-CTR: 2017-001123-53. A phase II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children and young adults with classical Hodgkin lymphoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53 [Zugriff: 13.08.2075]. 0000.	A1
[803]	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: 13.08.2058]. 0000.	A1
[804]	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: 13.08.2177]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[805]	EUCTR2017-001810-27	EU-CTR: 2017-001810-27. A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[806]	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: 13.08.2048]. 0000.	A1
[807]	EUCTR2017-001834-25	EU-CTR: 2017-001834-25. Management of high bleeding risk patients post bioresorbable polymer coated STent implantation with an abbreviated versus prolonged DAPT regimen – MASTER DAPT [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001834-25 [Zugriff: 13.08.2172]. 0000.	A1
[808]	EUCTR2017-001841-28	EU-CTR: 2017-001841-28. A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epcadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[809]	EUCTR2017-001912-13	EU-CTR: 2017-001912-13. 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: 13.08.2166]. 0000.	A1
[810]	EUCTR2017-002122-20	EU-CTR: 2017-002122-20. Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20 [Zugriff: 13.08.2067]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[811]	EUCTR2017-002474-39	EU-CTR: 2017-002474-39. An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39 [Zugriff: 13.08.2031]. 0000.	A5
[812]	EUCTR2017-002841-31	EU-CTR: 2017-002841-31. Phase II study to test Pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of advanced NSCLC patients with PD-L1 low tumors (<50%)_ PEOPLE TRIAL (Pembrolizumab in Pd-L1 low Expressors) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002841-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[813]	EUCTR2017-003134-85	EU-CTR: 2017-003134-85. A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[814]	EUCTR2017-003353-41	EU-CTR: 2017-003353-41. Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003353-41 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[815]	EUCTR2017-003947-39	EU-CTR: 2017-003947-39. A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[816]	EUCTR2017-004188-11	EU-CTR: 2017-004188-11. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[817]	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: 13.08.2099]. 0000.	A2
[818]	EUCTR2017-005062-21	EU-CTR: 2017-005062-21. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK 1654 in Pre-Term and Full-Term Infants [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005062-21 [Zugriff: 13.08.2161]. 0000.	A1
[819]	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.	A1
[820]	EUCTR2017-005142-29	EU-CTR: 2017-005142-29. PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VArIed tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29 [Zugriff: 13.08.2074]. 0000.	A1
[821]	EUCTR2018-000139-28	EU-CTR: 2018-000139-28. An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[822]	EUCTR2018-000714-37	EU-CTR: 2018-000714-37. A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[823]	EUCTR2018-000995-14	EU-CTR: 2018-000995-14. A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of MIV-818 in Patients with Liver Cancer Manifestations [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14 [Zugriff: 13.08.2146]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[824]	EUCTR2018-001005-85	EU-CTR: 2018-001005-85. An open label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001005-85 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[825]	EUCTR2018-001316-29	EU-CTR: 2018-001316-29. A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[826]	EUCTR2018-001400-11	EU-CTR: 2018-001400-11. A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[827]	EUCTR2018-001517-32	EU-CTR: 2018-001517-32. An Adaptive Phase III Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 (bitrafusp alfa) versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[828]	EUCTR2018-001547-32	EU-CTR: 2018-001547-32. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[829]	EUCTR2018-001608-12	EU-CTR: 2018-001608-12. A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12 [Zugriff: 13.08.2028]. 0000.	A5
[830]	EUCTR2018-001923-38	EU-CTR: 2018-001923-38. 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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[831]	EUCTR2018-001994-25	EU-CTR: 2018-001994-25. TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein eftilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD-1 antagonist) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[832]	EUCTR2018-002382-19	EU-CTR: 2018-002382-19. An open-label, dose-escalation, phase I/II study to assess the safety, the tolerability, the immunogenicity and the preliminary clinical activity of the therapeutic cancer vaccine, PDC*lung01, associated or not with anti-PD-1 treatment in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002382-19 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[833]	EUCTR2018-002598-22	EU-CTR: 2018-002598-22. A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[834]	EUCTR2018-003352-20	EU-CTR: 2018-003352-20. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20 [Zugriff: 13.08.2045]. 0000.	A5
[835]	EUCTR2018-003402-63	EU-CTR: 2018-003402-63. First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003402-63 [Zugriff: 13.08.2095]. 0000.	A5
[836]	EUCTR2018-003612-45	EU-CTR: 2018-003612-45. Treatment Resistance Following Anti-Cancer Therapies (Translate) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45 [Zugriff: 13.08.2178]. 0000.	A5
[837]	EUCTR2018-003704-39	EU-CTR: 2018-003704-39. An open-label, multicenter, Phase ½ study of radium-223 dichloride in combination with pembrolizumab in participants with stage IV non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003704-39 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[838]	EUCTR2018-003716-47	EU-CTR: 2018-003716-47. A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety and anti-tumor activity of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003716-47 [Zugriff: 13.08.2078]. 0000.	A5
[839]	EUCTR2018-003791-12	EU-CTR: 2018-003791-12. A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated participants with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) after platinum doublet chemotherapy and immunotherapy (anti-PD-1/PD-L1 inhibitor) (LEAP-008) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[840]	EUCTR2018-003794-98	EU-CTR: 2018-003794-98. A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a tumor proportion score (TPS) greater than or equal to 1% (LEAP-007) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[841]	EUCTR2018-003824-35	EU-CTR: 2018-003824-35. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[842]	EUCTR2018-003949-42	EU-CTR: 2018-003949-42. A Phase 1b/2a Pilot Randomized Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003949-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[843]	EUCTR2018-003996-37	EU-CTR: 2018-003996-37. A prospective, multicenter, open label, neoadjuvant phase II single arm study with pembrolizumab in combination with dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab in early breast cancer patients with molecular HER2-enriched intrinsic subtype [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003996-37 [Zugriff: 13.08.2124]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[844]	EUCTR2018-004320-11	EU-CTR: 2018-004320-11. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Medically Inoperable Stages I or IIA Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004320-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A2
[845]	EUCTR2018-004720-11	EU-CTR: 2018-004720-11. A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[846]	EUCTR2018-004721-88	EU-CTR: 2018-004721-88. A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[847]	EUCTR2018-004813-42	EU-CTR: 2018-004813-42. A randomized, open-label, phase II study of canakinumab or pembrolizumab as monotherapy or in combination as neoadjuvant therapy in subjects with resectable non-small cell lung cancer (CANOPY-N) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004813-42 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[848]	EUCTR2018-004843-22	EU-CTR: 2018-004843-22. A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Participants with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22 [Zugriff: 13.08.2046]. 0000.	A1
[849]	EUCTR2018-004888-31	EU-CTR: 2018-004888-31. Long-Term Follow-Up (LTFU) of Participants Treated with GSK Adoptive Cell Therapies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004888-31 [Zugriff: 13.08.2039]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[850]	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: 13.08.2130]. 0000.	A5
[851]	EUCTR2019-001923-11	EU-CTR: 2019-001923-11. Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL1 Antibodies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11 [Zugriff: 13.08.2129]. 0000.	A1
[852]	EUCTR2019-001979-36	EU-CTR: 2019-001979-36. LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36 [Zugriff: 13.08.2057]. 0000.	A1
[853]	EUCTR2019-002006-51	EU-CTR: 2019-002006-51. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51 [Zugriff: 13.08.2076]. 0000.	A1
[854]	EUCTR2019-002013-20	EU-CTR: 2019-002013-20. A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20 [Zugriff: 13.08.2026]. 0000.	A1
[855]	EUCTR2019-002261-35	EU-CTR: 2019-002261-35. “Phase I/II, Multicenter, Open-label, Clinical and Pharmacokinetic Study of Lurbinectedin (PM01183) in Combination with Pembrolizumab in Patients with Relapsed Small Cell Lung Cancer (the LUPER study).” [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002261-35 [Zugriff: 13.08.2043]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[856]	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: 13.08.2097]. 0000.	A1
[857]	EUCTR2019-002560-28	EU-CTR: 2019-002560-28. PEMbrolizumab Plus Lenvatinib In Second Line And Third Line Malignant Pleural MEsotheLiomA Patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002560-28 [Zugriff: 13.08.2050]. 0000.	A1
[858]	EUCTR2019-002660-27	EU-CTR: 2019-002660-27. A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 \geq 50% [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002660-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[859]	EUCTR2019-002743-26	EU-CTR: 2019-002743-26. Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002743-26 [Zugriff: 13.08.2081]. 0000.	A3
[860]	EUCTR2019-003237-41	EU-CTR: 2019-003237-41. A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003237-41 [Zugriff: 13.08.2034]. 0000.	A1
[861]	EUCTR2019-003296-19	EU-CTR: 2019-003296-19. A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19 [Zugriff: 13.08.2123]. 0000.	A1
[862]	EUCTR2019-003474-35	EU-CTR: 2019-003474-35. A Phase ½, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab with or without Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003474-35 [Zugriff: 13.08.2094]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[863]	EUCTR2019-003577-25	EU-CTR: 2019-003577-25. A Phase ½, Multicentre, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Naldemedine in Paediatric Patients Who Are Receiving or Who Are About to Receive Treatment with Opioids [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003577-25 [Zugriff: 13.08.2170]. 0000.	A1
[864]	EUCTR2019-003616-31	EU-CTR: 2019-003616-31. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib (MK-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Alone in Participants with Newly Diagnosed Treatment Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003616-31 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[865]	EUCTR2019-003633-41	EU-CTR: 2019-003633-41. A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (KEYNOTE-991) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003633-41 [Zugriff: 13.08.2088]. 0000.	A1
[866]	EUCTR2019-003668-32	EU-CTR: 2019-003668-32. A randomized phase II clinical trial of SBRT and systemic pembrolizumab with or without intratumoral avelumab/ipilimumab plus CD1c (BDCA-1)+/ CD141 (BDCA-3)+ myeloid dendritic cells in NSCLC [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003668-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[867]	EUCTR2019-003703-35	EU-CTR: 2019-003703-35. A Phase ½ Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003703-35 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[868]	EUCTR2019-003806-28	EU-CTR: 2019-003806-28. Phase 1b/2a safety and tolerability study of bemcentinib with pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed in subjects with untreated advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) without/with a STK11 mutation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003806-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[869]	EUCTR2019-003839-33	EU-CTR: 2019-003839-33. Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003839-33 [Zugriff: 13.08.2069]. 0000.	A1
[870]	EUCTR2019-003847-31	EU-CTR: 2019-003847-31. A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTION Study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31 [Zugriff: 13.08.2122]. 0000.	A1
[871]	EUCTR2019-004046-16	EU-CTR: 2019-004046-16. 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.	A1
[872]	EUCTR2019-004095-19	EU-CTR: 2019-004095-19. A pharmacodynamic, randomised, single dose, cross-over study to compare the bronchodilator effect of a new formulation of Tiotropium DPI versus Spiriva® 18 µg Handihaler® [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004095-19 [Zugriff: 13.08.2025]. 0000.	A1
[873]	EUCTR2020-000035-50	EU-CTR: 2020-000035-50. Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSQ NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000035-50 [Zugriff: 13.08.2053]. 0000.	A1
[874]	EUCTR2020-000493-15	EU-CTR: 2020-000493-15. Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectiveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000493-15 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A3
[875]	EUCTR2020-000505-80	EU-CTR: 2020-000505-80. A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of metastatic/advanced solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80 [Zugriff: 13.08.2109]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[876]	EUCTR2020-001097-29	EU-CTR: 2020-001097-29. Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001097-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[877]	EUCTR2020-001160-28	EU-CTR: 2020-001160-28. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab Combined with Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Pneumonia Who Are Unresponsive to Standard Care [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001160-28 [Zugriff: 13.08.2064]. 0000.	A1
[878]	EUCTR2020-001264-28	EU-CTR: 2020-001264-28. A Prospective, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of IMU-838 as Addition to Investigator's Choice of Standard of Care Therapy, in Patients with Coronavirus Disease 19 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001264-28 [Zugriff: 13.08.2173]. 0000.	A1
[879]	EUCTR2020-001366-11	EU-CTR: 2020-001366-11. An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11 [Zugriff: 13.08.2139]. 0000.	A1
[880]	EUCTR2020-001626-56	EU-CTR: 2020-001626-56. Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents with Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in Treatment Naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001626-56 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[881]	EUCTR2020-001627-14	EU-CTR: 2020-001627-14. KEYMARKER-U01 Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients with PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001627-14 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[882]	EUCTR2020-001629-29	EU-CTR: 2020-001629-29. Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with anti-PD-(L)1 Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001629-29 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[883]	EUCTR2020-002090-10	EU-CTR: 2020-002090-10. Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human, Consecutive-Cohort, Clinical Trial of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2), as a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002090-10 [Zugriff: 13.08.2120]. 0000.	A1
[884]	EUCTR2020-002202-20	EU-CTR: 2020-002202-20. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIb or IV Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20 [Zugriff: 13.08.2063]. 0000.	A1
[885]	EUCTR2020-002327-11	EU-CTR: 2020-002327-11. A Randomized, Phase 2, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[886]	EUCTR2020-002626-86	EU-CTR: 2020-002626-86. A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression $\geq 50\%$ on tumor cells [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86 [Zugriff: 13.08.2090]. 0000.	A1
[887]	EUCTR2020-002729-27	EU-CTR: 2020-002729-27. A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002729-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[888]	EUCTR2020-002851-39	EU-CTR: 2020-002851-39. 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
[889]	EUCTR2020-003101-58	EU-CTR: 2020-003101-58. A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003101-58 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[890]	EUCTR2020-003433-37	EU-CTR: 2020-003433-37. A Randomized, Open-Label Phase 2/3 Study Comparing Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti-Pd-(L)1 Therapy and Chemotherapy (Costar Lung) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37 [Zugriff: 13.08.2035]. 0000.	A1
[891]	EUCTR2020-003562-39	EU-CTR: 2020-003562-39. A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Monotherapy Compared to Standard Chemotherapy or Zimberelimab Combined with AB154 in Front-Line, PD-L1-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003562-39 [Zugriff: 13.08.2098]. 0000.	A1
[892]	EUCTR2020-003648-97	EU-CTR: 2020-003648-97. A 52-week, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active- controlled (Roflumilast, Daliresp® 500µg), parallel group, study to evaluate the efficacy and safety of two doses of CHF6001 DPI add-on to maintenance triple therapy in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and chronic bronchitis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003648-97 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[893]	EUCTR2020-003680-25	EU-CTR: 2020-003680-25. Immune checkpoint inhibitors and Carbon iON radiotherapy In solid Cancers with stable disease (ICONIC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003680-25 [Zugriff: 13.08.2128]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[894]	EUCTR2020-004034-38	EU-CTR: 2020-004034-38. A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004034-38 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[895]	EUCTR2020-004049-35	EU-CTR: 2020-004049-35. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684 with Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy as First Line Treatment for Participants With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004049-35 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[896]	EUCTR2020-004325-23	EU-CTR: 2020-004325-23. A Phase 1b/2 Study of TAK-981 Plus Pembrolizumab to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of the Combination in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004325-23 [Zugriff: 13.08.2104]. 0000.	A1
[897]	EUCTR2020-004707-13	EU-CTR: 2020-004707-13. Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004707-13 [Zugriff: 13.08.2047]. 0000.	A5
[898]	EUCTR2020-004834-39	EU-CTR: 2020-004834-39. Phase 2 trial of Translational approach to first line cHemo-immunotherapy followed by maintenance with pembrOlizumab and olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung CancerR [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004834-39 [Zugriff: 13.08.2077]. 0000.	A1
[899]	EUCTR2020-004985-21	EU-CTR: 2020-004985-21. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004985-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[900]	EUCTR2020-005061-13	EU-CTR: 2020-005061-13. An Open-Label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005061-13 [Zugriff: 13.08.2093]. 0000.	A5
[901]	EUCTR2020-005230-15	EU-CTR: 2020-005230-15. A Phase II study of pembrolizumab, lenvatinib and chemotherapy combination in first line extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005230-15 [Zugriff: 13.08.2056]. 0000.	A1
[902]	EUCTR2020-005331-78	EU-CTR: 2020-005331-78. A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005331-78 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A5
[903]	EUCTR2020-005562-34	EU-CTR: 2020-005562-34. 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
[904]	EUCTR2020-005628-12	EU-CTR: 2020-005628-12. A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination with Investigational Agents for the Treatment of Participants With PD-1/L1- refractory Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer in Need of Second-Line Therapy (KEYNOTE-B98) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005628-12 [Zugriff: 13.08.2036]. 0000.	A1
[905]	EUCTR2020-005649-17	EU-CTR: 2020-005649-17. A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Investigational Agents in Combination with Etoposide and Cisplatin or Carboplatin for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-B99) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005649-17 [Zugriff: 13.08.2055]. 0000.	A1
[906]	EUCTR2021-000058-24	EU-CTR: 2021-000058-24. Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24 [Zugriff: 13.08.2141]. 0000.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[907]	EUCTR2021-000615-23	EU-CTR: 2021-000615-23. 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: 13.08.2084]. 0000.	A1
[908]	EUCTR2021-000634-33	EU-CTR: 2021-000634-33. An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000634-33 [Zugriff: 13.08.2051]. 0000.	A1
[909]	EUCTR2021-001329-29	EU-CTR: 2021-001329-29. A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29 [Zugriff: 13.08.2113]. 0000.	A1
[910]	EUCTR2021-001928-17	EU-CTR: 2021-001928-17. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001928-17 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[911]	EUCTR2021-002037-42	EU-CTR: 2021-002037-42. An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42 [Zugriff: 13.08.2096]. 0000.	A1
[912]	EUCTR2021-002453-28	EU-CTR: 2021-002453-28. First line Immunotherapy-chemotherapy versus Immunotherapy-chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation for Metastatic NSCLC patients: A Phase II Randomized, Open Label Clinical Trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002453-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[913]	EUCTR2021-002555-10	EU-CTR: 2021-002555-10. A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS \geq 50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (Tropion-Lung08) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002555-10 [Zugriff: 13.08.2068]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[914]	EUCTR2021-002730-16	EU-CTR: 2021-002730-16. Safety, Tolerability, Efficacy and Dose Response of GLS-1027 in the Prevention of Severe Pneumonitis caused by SARS-CoV-2 Infection [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002730-16 [Zugriff: 13.08.2159]. 0000.	A1
[915]	EUCTR2021-003026-69	EU-CTR: 2021-003026-69. A Phase II Multi-Arm (basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination with Pembrolizumab, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN), or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (mUBC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003026-69 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[916]	EUCTR2021-003166-12	EU-CTR: 2021-003166-12. A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003166-12 [Zugriff: 13.08.2110]. 0000.	A1
[917]	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: 13.08.2065]. 0000.	A1
[918]	EUCTR2021-003829-30	EU-CTR: 2021-003829-30. A Phase 1b/2, multicenter, single arm study of RBN-2397 in combination with pembrolizumab in patients with Squamous Cell Carcinoma of the Lung (SCCL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003829-30 [Zugriff: 13.08.2112]. 0000.	A5
[919]	EUCTR2021-004280-27	EU-CTR: 2021-004280-27. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004280-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[920]	EUCTR2021-004564-94	EU-CTR: 2021-004564-94. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004564-94 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[921]	EUCTR2021-004606-21	EU-CTR: 2021-004606-21. A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004606-21 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[922]	EUCTR2021-005034-42	EU-CTR: 2021-005034-42. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-008) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005034-42 [Zugriff: 13.08.2116]. 0000.	A1
[923]	EUCTR2021-005110-34	EU-CTR: 2021-005110-34. A two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 in combination with low-dose subcutaneous interleukin-2 in patients with advanced solid tumors (EVICTION-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005110-34 [Zugriff: 13.08.2121]. 0000.	A1
[924]	EUCTR2021-005115-32	EU-CTR: 2021-005115-32. A Phase 2, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Locally Advanced/Metastatic Programmed Death Ligand 1-Positive Non Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[925]	EUCTR2021-005135-23	EU-CTR: 2021-005135-23. Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab with Pembrolizumab) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005135-23 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[926]	EUCTR2021-005729-25	EU-CTR: 2021-005729-25. A Randomized Phase II, Open-label, Multicenter Study Investigating Efficacy and Safety of anti-PD-1/PD-L1 treatment +/- UV1 vaccination as first line treatment in patients with inoperable advanced or metastatic non-small cell lung cancer (the LUNGVAC-study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005729-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[927]	EUCTR2021-005774-25	EU-CTR: 2021-005774-25. A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study of SOT101 in combination with pembrolizumab to evaluate the efficacy and safety in patients with selected advanced/refractory solid tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005774-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[928]	EUCTR2021-006044-27	EU-CTR: 2021-006044-27. A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab (± pemetrexed) until progression versus observation (± pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006044-27 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[929]	EUCTR2021-006512-87	EU-CTR: 2021-006512-87. Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive, localized esophagogastric adenocarcinoma - A phase II trial of the AIO study group – PHERFLOT – [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006512-87 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[930]	EUCTR2021-006795-16	EU-CTR: 2021-006795-16. Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low doSE in non-squamous lung cancer: a non-inferiority study- PULSE [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006795-16 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[931]	EUCTR2022-000578-25	EU-CTR: 2022-000578-25. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab and Domvanalimab in Combination with Chemotherapy Versus Pembrolizumab with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000578-25 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[932]	EUCTR2022-000836-49	EU-CTR: 2022-000836-49. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000836-49 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[933]	EUCTR2022-001152-42	EU-CTR: 2022-001152-42. A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Parallel-treatment Group, Adaptive Design, Multi-center, Phase 2b/3 Trial to Evaluate Efficacy and Safety of NuSepin® Intravenous Infusion in COVID-19 Pneumonia Patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001152-42 [Zugriff: 13.08.2115]. 0000.	A1
[934]	EUCTR2022-001191-34	EU-CTR: 2022-001191-34. IL Believe: A Phase ½, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination with Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination with Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001191-34 [Zugriff: 13.08.2083]. 0000.	A1
[935]	EUCTR2022-001284-27	EU-CTR: 2022-001284-27. H1-antihistaminE treatment in combiNation with immunotHerapy in pATieNts with advanced non small cell lung canCER: A single- center phase II trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001284-27 [Zugriff: 13.08.2105]. 0000.	A1
[936]	EUCTR2022-001440-18	EU-CTR: 2022-001440-18. A Phase Ii, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Controlled Study of Ro7247669 Plus Platinum-Based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001440-18 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[937]	EUCTR2022-001975-15	EU-CTR: 2022-001975-15. The effect of extra hydration on kidney function during carboplatinpemetrexed-pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001975-15 [Zugriff: 13.08.2101]. 0000.	A1
[938]	EUCTR2022-003004-33	EU-CTR: 2022-003004-33. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dexpropipexole administered orally for 52 weeks in participants with severe eosinophilic asthma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003004-33 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[939]	EUCTR2022-003048-28	EU-CTR: 2022-003048-28. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, ACTIVITY, AND PHARMACOKINETICS OF DIVARASIB IN COMBINATION WITH OTHER ANTI-CANCER THERAPIES IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH A KRAS G12C MUTATION [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003048-28 [Zugriff: 13.08.2024]. 0000.	A1
[940]	EUCTR2022-003662-21	EU-CTR: 2022-003662-21. Clinical and Immunologic Activity of Nemvaleukin Alfa With a Less Frequent IV Dosing Schedule as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and Impact on Tumor Microenvironment in Solid Tumor Patients (ARTISTRY-3) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003662-21 [Zugriff: 13.08.2117]. 0000.	A1
[941]	EUCTR2022-003845-36	EU-CTR: 2022-003845-36. A Phase II, single-arm clinical trial evaluating efficacy and safety of pembrolizumab in combination with a soluble LAG-3 protein, eftilagimod alpha, and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas (EFTISARC-NEO) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003845-36 [Zugriff: 13.08.2147]. 0000.	A5

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 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 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

a. IMpower010

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower010 (GO29527)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • DFS-Raten nach 3 und 5 Jahren in der Patienten-Subpopulation mit PD-L1 exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, aller randomisierten Patienten im Stadium II-III A und der ITT Population. • DFS in der Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 50 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A. <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Atezolizumab-Behandlung nach bis zu vier Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie im adjuvanten Setting. • Häufigkeit des Neuauftretens und Titer von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA, anti-drug antibody), auch bezeichnet als Anti-therapeutische Antikörper (ATA, anti-therapeutic antibody), gegen Atezolizumab im adjuvanten Setting und Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Immunantwort und Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Wirksamkeit. <p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) der Atezolizumab-Behandlung im adjuvanten Setting. <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS für Patienten-Subpopulationen mit PD-L1-exprimierendem (TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3, SP142) NSCLC in der Population im Stadium II-III A und in der ITT-Population. • DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert als 22C3-Tumor proportion score (TPS) \geq 1 % und TPS \geq 50 % sowohl in der Stadium II-III A als auch in der ITT-Population. • DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert als SP263-TC \geq 1 % und TC \geq 50 % in der ITT-Population. • Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Tumor und Blut-basierten Biomarkern (einschließlich, aber nicht beschränkt auf PD-L1, Programmed death-1 [PD-1], somatische Mutationen und andere) definiert gemäß Immunhistochemie (IHC) oder quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR, quantitative Reverse transcriptase-polymerase chain reaction), Next-Generation-Sequenzierung (NGS) und/oder anderer Methoden sowie Beurteilungen der Wirksamkeit, • Beurteilung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer (PD) explorativer Biomarker in eingelagertem und/oder frischem Tumorgewebe und Blut sowie deren Zusammenhang mit dem Krankheitsstatus, Resistenzmechanismen und/oder dem Ansprechen auf Atezolizumab in der adjuvanten Behandlungssituation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Biomarker zum Zeitpunkt des offensichtlichen Wiederauftretens der Primärerkrankung (d. h. Wiederauftreten der NSCLC-Primärerkrankung, Auftreten neuer NSCLC-Primärerkrankungen) mit dem Ziel, jegliche immunmodulatorische Aktivität von Atezolizumab (d. h. Tumorummuninfiltration) bei Patienten im Atezolizumab-Arm mit bestätigtem Wiederauftreten der Erkrankung zu erkennen. <p>Statistische Hypothese</p> <p>Um insgesamt ein Signifikanzniveau bei einem einseitigen Fehler von 0,025 einzuhalten, wurden die Vergleiche in Bezug auf das DFS zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm für die Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC ≥ 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, der Stadium II-III A-Population und der ITT-Population hierarchisch durchgeführt. Der Vergleich beider Arme basierte auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Null- und Alternativhypothesen wurden für die DFS-Analyse in jeder Population in Form der DFS-Überlebensfunktionen SA(t) im Atezolizumab-Arm (Arm A) bzw. SB(t) im Kontrollarm (Arm B) formuliert:</p> $H_0: SA(t) = SB(t) \text{ versus } H_1: SA(t) > SB(t)$ <p>Das Hazard Ratio (HR) wurde anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells einschließlich eines zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) geschätzt. Die für die Analyse genutzten Stratifizierungsfaktoren werden unter Item 8b beschrieben. Die HR der unstratifizierten Analyse wurden ebenfalls dargestellt. Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde das mediane DFS für jeden Behandlungsarm geschätzt, und die Kaplan-Meier-Kurve wurde zur visuellen Darstellung des Unterschieds zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm erstellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde zur Berechnung des zweiseitigen 95 %-KI für das mediane DFS in jedem Behandlungsarm angewendet. (Brookmeyer and Crowley 1982).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie IMpower010 ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu BSC bei Patienten mit NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) bis IIIA (gemäß UICC/AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe) nach vollständiger Resektion und adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie. Die Bewertung erfolgte anhand des primären Endpunkts DFS, beurteilt durch Prüfer, und des sekundären Endpunkts OS.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Phasen: einer Rekrutierungs- und einer Randomisierungsphase.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der Rekrutierungsphase wurden Patienten, die sich kürzlich einer vollständigen Resektion des NSCLC unterzogen hatten, überprüft und geeignete Patienten (n = 1.280) wurden eingeschlossen, um eines von vier cisplatinbasierten Chemotherapieregimen (Cisplatin plus entweder Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed; entsprechend der Entscheidung der Prüfarzte) zu erhalten.</p> <p>Die Randomisierungsphase begann, nachdem die Patienten ihre cisplatinbasierte Chemotherapie (bis zu vier Zyklen) abgeschlossen hatten und immer noch als geeignet angesehen wurden, mit der Randomisierung fortzufahren.</p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren schlossen Geschlecht, Tumorhistologie, Krankheitsstadium und den PD-L1-Expressionsstatus ein.</p> <p>Insgesamt wurden 1.005 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Atezolizumab oder BSC zu erhalten. Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten 1.200 mg Atezolizumab als intravenöse (i. v.) Infusion an Tag 1 alle 3 Wochen (q3w) für insgesamt 16 Zyklen. Patienten im BSC-Arm erhielten während der Randomisierungsphase außer 16 Visiten keine weitere Behandlung und wurden beginnend an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für ein Jahr kontinuierlich beobachtet (Beobachtungsphase), gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up). Ein Wechsel in den Atezolizumab-Arm (<i>Cross over</i>) war nicht erlaubt.</p> <p>Um den gleichen Anteil an Studienbeurteilungen zwischen den Behandlungsarmen, einschließlich der Beurteilungen zum Wiederauftreten der Erkrankung und der Sicherheit zu gewährleisten, unterzogen sich die Patienten im BSC-Arm während des ersten Jahres alle 3 Wochen (q3w) einem medizinischen Kontakt zur Beurteilung von Symptomen und unerwünschten Ereignissen (UE).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stratifiktionsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich vs weiblich) - Tumorhistologie (platteneithelial vs nicht-platteneithelial) - Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA)* - PD-L1 Expressionsstatus (TC2/3 vs. TC0/1 und IC2/3 vs. TC0/1 und IC0/1) <p>*nach UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage</p> <p>Die Patienten erhalten bis zu vier 21-tägige Zyklen Cisplatin-haltige Chemotherapie oder bis zum Auftritt einer inakzeptablen Toxizität, eines Rezidivs oder der Entscheidung des Patienten, die Therapie abzubrechen. IC: Tumorinfiltrierende Immunzellen; i.v.: intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; q3w: dreiwöchentlich; TC: Tumorzellen</p> <p>Studiendesign der Studie IMpower010</p>
<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p><u>Protokollversion 1 - 15. April 2015:</u> Originalprotokoll</p> <p>Änderungen des Studienprotokolls</p> <p><u>Protokollversion 2 - 8. Juni 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll GO29527 wurde abgeändert, um die EUDRACT-Nummer von 2013-003330-32 in 2014-003205-15 zu ändern. • Hinzufügen einer China-Erweiterungskohorte, nachdem alle geplanten Patienten in der globalen Hauptstudie randomisiert waren. Ziele dieser Extensionsphase und -kohorte waren die Beurteilung des Behandlungseffekts von Atezolizumab (MPDL3280A) auf das DFS in der Subgruppe an Patienten aus China sowie die Untersuchung der Konsistenz des Behandlungseffekts zwischen der chinesischen Subgruppe und den globalen Patienten aufgrund von Registrierungszwecken in China. • Der Abschnitt zu den Anforderungen der Lymphknotenresektion in den Einschlusskriterien wurde präzisiert. • Die Anforderungen an die Kontrazeption in den Ein- und Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um den Richtlinien der Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) nachzukommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das Ausschlusskriterium „interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis in der Vorgeschichte“ wurde zur Anpassung an das PD-L1-Programm entfernt. Dieses Kriterium war redundant und wurde im Rahmen eines anderen Ausschlusskriteriums erfasst. • Die Vollblutprobe zur Extraktion der Desoxyribonukleinsäure (DNA, Desoxyribonucleic acid) gilt auch für die BSC-Behandlung. • Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AESI, Adverse events of special interest) wurden während der Studie und bis zu 90 Tage als Reaktion auf Rückfragen im Rahmen eines freiwilligen Harmonisierungsverfahrens (VHP, Voluntary hamonization procedure) dokumentiert. • Der Name des Studienwirkstoffs MPDL3280A wurde im gesamten Protokoll zu Atezolizumab aktualisiert. <p><u>Protokollversion 3 - 5. September 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Aspartataminotransferase (AST)/Alaninaminotransferase (ALT)-Kriterien der Einschlussphase der Studie wurden auf $\leq 2,5 \times$ der oberen Normwertgrenze (ULN, Upper limit of normal) geändert, da festgestellt wurde, dass $< 5 \times$ ULN zu hoch für das NSCLC-Stadium IB-III A war, unter Berücksichtigung, dass diese Patienten sich in einem frühen Stadium der Erkrankung ohne Metastasen befinden. • Ein Fehler in den Tabellen 15 und 23 wurde korrigiert. Die absolute Neutrophilenzahl (ANC, Absolute neutrophil count) wurde von $> 500 \times 10^6$ zu $< 500 \times 10^6$ abgeändert. <p><u>Protokollversion 4 - 5. Oktober 2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Hintergrundinformationen wurden auf der Basis eines neuen Datenschnitts aktualisiert. • Der Zeitplan für die Visiten im BSC-Arm in der Randomisierungsphase wurde verkürzt, um der klinischen Praxis zu entsprechen. • Die Nachbeobachtung zur Tumorbeurteilung wurde präzisiert, um klarere Richtlinien hinsichtlich Häufigkeit und Methoden für die Nachbeobachtung bereitzustellen. • NGS wurde hinzugefügt, um das Verhältnis zwischen den somatischen Mutationen und dem Krankheitsbild zu untersuchen. • Die kürzliche Aktualisierung der Atezolizumab-Prüfärzte-Broschüre (IB, Investigator's brochure) legte strengere Maßnahmen für die Handhabung einer immunvermittelten Toxizität fest. Angesichts dieser Aktualisierung wurde das Management von gastrointestinaler, dermatologischer, endokriner und pulmonaler Toxizität, Hepatotoxizität, potenzieller Pankreas- oder Augentoxizität und anderen immunvermittelten UE aktualisiert, um die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Atezolizumab abzubilden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Systemische Immunaktivierung (SIA) wurde als mögliches Risiko von Atezolizumab in Kombination mit anderen immunmodulierenden Wirkstoffen identifiziert. Empfehlungen zur frühzeitigen Identifikation und Handhabung der SIA wurden hinzugefügt. • Der Einsatz jeglicher Lebendimpfstoffe wurde innerhalb von 90 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation sowie bis zu 28 Tage vor und nach der Studienbehandlung untersagt. • Die Ausschlusskriterien bei Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte wurden auf Basis einer wachsenden Sicherheitsdatenbank erweitert, um Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. Patienten mit Psoriasis-Arthritis) zuzulassen, insofern sie spezielle Bedingungen erfüllten. <p><u>Protokollversion 5 - 29. Juni 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll GO29527 wurde angepasst, um die Population geeigneter Patienten von einer PD-L1-selektierten Population (diejenigen mit einem PD-L1-IHC-Status von TC3 oder IC3) auf eine Population für alle Teilnehmer (<i>All-Comer</i>-Population; ungeachtet des PD-L1-IHC-Status) mit ausreichend Power für die Subgruppen TC2/3 oder IC2/3 und TC1/2/3 oder IC1/2/3 zu erweitern, was einen Anstieg der Gesamt-Fallzahl von 845 auf 1.127 Patienten bewirkte. Neueste Daten klinischer Studien zu NSCLC im Spätstadium suggerieren, dass eine <i>All-Comer</i>-Population von der Atezolizumab-Behandlung profitieren würde. Die statistischen Analyseprozeduren wurden überarbeitet, um sie den Veränderungen anzugleichen. • Atezolizumab wurde in den Vereinigten Staaten für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastatiertem Urothelkarzinomen zugelassen. • Daten der Studie GO28753 (POPLAR) wurden auf Basis eines neuen Datenschnitts aktualisiert. • Ergebnisse zur klinischen Aktivität der Phase Ia-Dosis-Eskalationsstudie PCD4989g, in der Atezolizumab als Einzelwirkstoff bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren oder hämatologischen Malignomen untersucht wurde, wurden aktualisiert. • Ergebnisse zur Sicherheit und klinischen Aktivität der Phase II-Studie GO28754 (BIRCH) wurden zum Kapitel „Hintergrund“ von Atezolizumab hinzugefügt. • Die Gesamt-Fallzahl wurde aktualisiert, um die Änderungen zur Patientenpopulation und Annahmen zum HR widerzuspiegeln. • Der Stratifizierungsfaktor basierend auf dem Status der PD-L1-Tumorexpression wurde folgendermaßen aktualisiert: TC2/3 und jegliche IC versus TC0/1 und IC2/3 versus TC0/1 und IC0/1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem Erkrankungsstatus T4 N0-1 konnten jetzt in die Studie eingeschlossen werden, um alle Patienten mit einer Erkrankung im Stadium IIIA gemäß UICC/AJCC-Klassifikation, 7. Ausgabe zuzulassen. • Auf Basis der Halbwertszeit von Atezolizumab von 27 Tagen wurde das Zeitfenster der Kontrazeption bei Frauen und die Nachbeobachtung von Schwangerschaften auf 5 Monate ausgeweitet. • Die Anforderung an die Kontrazeption für weibliche und männliche Patienten für 6 Monate nach der letzten Dosis der cisplatinbasierten Chemotherapie wurde hinzugefügt. • Patienten mit Malignomen im Frühstadium, die mit Chemotherapie in kurativer Intention behandelt wurden, waren nach der Zulassung durch den medizinischen Monitor geeignet. • Ein bekannter PD-L1-Expressionsstatus ermittelt über einen IHC-Assay im Rahmen einer anderen klinischen Studie wurde ausgeschlossen. • Die Anforderung an das Gesamt-Bilirubinlevel wurde in den Einschlusskriterien aktualisiert, um es an das Atezolizumab-Programm anzupassen. • Die Ausschlusskriterien „Hyperkalzämie“ und „Patienten, die vor der Randomisierung Denosumab erhielten und stattdessen während der Teilnahme an der Studie kein Bisphosphonat erhalten wollten oder konnten“ wurden entfernt. • In den allgemeinen medizinischen Ausschlusskriterien wurde präzisiert, dass Patienten mit einer früheren abgeheilten Hepatitis B (HBV)-Infektion in der Vorgeschichte nur geeignet waren, wenn sie negativ auf HBV-DNA getestet wurden. • Der Ausschluss von Patienten, die außer Stande waren, die Behandlung mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs) für Pemetrexed abzurechnen, wurde entfernt. Für die Pemetrexed-Therapie geeignete Patienten sollten die Einnahme von NSAIDs mit langen Halbwertszeiten wenigstens 5 Tage vor, am Tag selbst und wenigstens 2 Tage nach der Pemetrexed-Einnahme vermeiden. • Es wurde präzisiert, dass ein Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Test vor Studieneinschluss verpflichtend ist. • Zum Ausschlusskriterium „Relevante kardiovaskuläre Erkrankung“ wurden „Zerebrovaskuläre Zwischenfälle“ hinzugefügt • Die Richtlinien hinsichtlich der Verabreichung der ersten und nachfolgenden Infusionen von Atezolizumab wurden aktualisiert. • Die zulässigen Therapien wurden überarbeitet und Hormontherapien mit Gonadotropin-Freisetzungshormon (GnRH, Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten und -Antagonisten für Prostatakrebs entfernt, weil sie Antikrebs-Therapien darstellen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Traditionelle pflanzliche Heilmittel wurden aus den verbotenen Therapien entfernt. Es wurde verdeutlicht, dass der begleitende Einsatz pflanzlicher Heilmittel nicht empfohlen wird, weil deren PK, Sicherheitsprofil und Arzneimittelwechselwirkungen nicht bekannt sind. Der Gebrauch von pflanzlichen Heilmitteln war für Patienten der Studie gemäß Ermessen der Prüfarzte erlaubt, vorausgesetzt, dass es keine bekannten Interaktionen mit der Studienbehandlung gab. • Eine Präzisierung hinsichtlich Schilddrüsenfunktions-Tests wurde hinzugefügt. An Studienzentren, in denen freies Trijodthyronin (T3) nicht getestet wurde, erfolgte ein Test auf Gesamt-T3. • Basierend auf einer Überprüfung der klinischen Daten ist ein Test auf Epstein-Barr-Virus nicht mehr erforderlich und wurde aus dem Protokoll gelöscht. • Eine Prämedikation für Docetaxel- und Pemetrexed-Behandlung ist nach dem lokalen Standard der Versorgung (SOC, Standard of care) erlaubt. • Die neueste Aktualisierung der Atezolizumab-IB schloss aktualisierte Vorgehensweisen für die Handhabung von Atezolizumab-spezifischen UE ein. Um die konsequente Anwendung der aktuellsten Richtlinien jederzeit in allen Atezolizumab-Protokollen zu gewährleisten, wurden die Handhabungsrichtlinien für Atezolizumab-spezifische UE aus dem Protokoll entfernt; stattdessen wurde ein Verweis auf die derzeitige Version der IB als Handlungsempfehlung erstellt. • Dosismodifikationen bei der Chemotherapie wurden restrukturiert. Allgemeine Richtlinien hinsichtlich der Dosismodifikationen wurden hinzugefügt, und die Prüfarzte konnte nach Ermessen die Dosismodifikations-Richtlinien verändern oder erhöhen, je nach Schwere der Toxizität und nach Beurteilung der Risiken und Nutzen für den Patienten mit dem Ziel, die Compliance des Patienten zu erhöhen und Zugang zu unterstützenden Maßnahmen zu ermöglichen. • Die Anweisungen zum Berichten von Schwangerschaften bei weiblichen Patientinnen und weiblichen Partnern männlicher Patienten wurden aktualisiert. Die Prüfarzte hatten nun ein Formular zum Berichten von Schwangerschaften in klinischen Studien auszufüllen und nicht später als 24 Stunden nach Kenntnis der Schwangerschaft per E-Mail oder Fax beim Sponsor oder seinem Beauftragten einzureichen. Zusätzlich sollten die Prüfarzte ein Formular zum Berichten von Schwangerschaften in klinischen Studien einreichen, wenn aktuelle Informationen zum Verlauf und dem Ergebnis der Schwangerschaft verfügbar waren. • Die Kontaktdaten eines vertretenden medizinischen Monitors wurden hinzugefügt. • Eine Präzisierung erfolgte im gesamten Protokoll, indem der Ausdruck „Study drug“ durch Atezolizumab ersetzt wurde und „Study treatment“ sich auf Atezolizumab und Chemotherapie bezog.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Anforderung an eine Urinanalyse, diese in allen Behandlungszyklen und der Visite zum Behandlungsabbruch durchzuführen, wurde entfernt. Eine Urinanalyse war nur während des Screenings erforderlich und wurde, falls klinisch erforderlich, während der Studienbehandlung eingeholt. • Die Fallzahl für die China-Erweiterungskohorte wurde von 150 auf 250 Patienten aktualisiert, um die Änderungen der Zielpopulation und des HR widerzuspiegeln. • Der Zeitpunkt der Vollblut Probennahme in Zyklus 1, Tag 1 wurde auf das Screening verschoben, um eine Probennahme bei allen untersuchten Patienten zu ermöglichen. • Klarstellung, dass das Zeitfenster der Erhebung obligatorischer Tumorbiopsien nach radiografisch bestätigter Krankheitsprogression bis zu 40 Tage ab dem Datum der Krankheitsprogression beträgt oder vor Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat. • Klarstellung, dass alle UE während der Studie berichtet werden sollten. SUE und AESI wurden während der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (letzte Studienbeurteilung für Patienten in Arm B) dokumentiert, und alle anderen UE wurden während der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (letzte Studienbeurteilung für Patienten randomisiert auf Arm B) dokumentiert. <p><u>Protokollversion 6 - 2. März 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll GO29527 wurde entsprechend den Anforderungen seitens der spanischen Gesundheitsbehörde geändert, um das Protokoll der neusten Atezolizumab-IB anzugleichen. • Abschnitt 5.1.1 wurde geändert, um der aktuellen Formulierung zu den Risiken in Zusammenhang mit Atezolizumab zu entsprechen. • Appendix 8 (Risiken im Zusammenhang mit Atezolizumab und Richtlinien zur Handhabung von in Zusammenhang mit Atezolizumab stehenden UE) wurde hinzugefügt, sodass es nicht mehr nötig war, die Atezolizumab-IB für Handlungsrichtlinien hinzuzuziehen. Richtlinien für den Umgang mit Patienten, bei denen UE in Zusammenhang mit anderen gemäß Protokoll vorgeschriebenen Behandlungen auftraten, sind weiterhin im Sicherheitsplan enthalten. • Die Informationen zur Atezolizumab-Dosismodifikation, der Handhabung von Atezolizumab-spezifischen UE und SIA wurden in Appendix 8 verschoben. <p><u>Protokollversion 7 - 30. Oktober 2018</u></p> <p>Für VHP-Zentren spiegelt diese Abänderung die Veränderungen zu Version 6 (VHP) wider.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für Zentren außerhalb des VHP spiegelt diese Abänderung die Veränderungen zu Version 5 wider, einschließlich der Veränderungen in Version 6 (VHP). (Anmerkung: Es gab keine Version 6 für Nicht-VHP-Zentren.)</p> <p>Neue Änderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Populationen zur Primäranalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes DFS, beurteilt durch Prüfer, wurden abgeändert, um sich auf die PD-L1-selektierten Populationen (definiert gemäß SP142-IHC-Assay) innerhalb der Stadium II-IIIa-Subpopulation, in der gesamt-randomisierten Stadium II-IIIa-Subpopulation sowie in der ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit Stadium IB-IIIa-NSCLC) zu fokussieren. Die statistische Testhierarchie wurde entsprechend angepasst. • Die Populationen zur Primäranalyse der sekundären Endpunkte DFS-Raten nach 3 und 5 Jahren wurden auf die PD-L1-selektierten (definiert gemäß SP142-IHC-Assay), gesamt-randomisierten Populationen mit Stadium II-IIIa-NSCLC und der ITT-Population reduziert. • Die Populationen zur Primäranalyse des sekundären Endpunktes OS wurden nur auf die ITT-Population aktualisiert. • Ein sekundäres Wirksamkeitsziel wurde hinzugefügt, um die Wirksamkeit von 16 Zyklen der Atezolizumab-Behandlung verglichen zu BSC auf Basis des DFS in den PD-L1-selektierten Populationen (definiert gemäß SP263-Assay) innerhalb der auswertbaren Patienten sowohl innerhalb der Stadium II-IIIa-Subpopulation sowie der ITT-Population zu beurteilen. Beide Assays besitzen einen prädiktiven Wert für den PD-L1-Status und helfen, mögliche Teilpopulationen an Patienten zu identifizieren, die stärker von einer PD-L1-Behandlung profitieren. Es wurden ferner Formulierungen hinzugefügt, um klarzustellen, dass die PD-L1-Expression mittels SP142-IHC-Assay bestimmt wird, insofern nicht anders spezifiziert. • Die chinesische Erweiterungskohorte und die entsprechenden geplanten Analysen der chinesischen Subgruppe wurden entfernt. Verweise zu „global“ versus „China-Erweiterungs“-Subpopulationen wurden im gesamten Protokoll gelöscht. • Die ungefähre Anzahl an einzuschließenden und zu randomisierenden Patienten, die Ausfallrate und die korrigierte nötige Fallzahl für die Studie wurden aktualisiert. Das Ende der Studie wurde entsprechend abgeändert. • Einschlusskriterien, welche die Kontrazeption bei Frauen betrafen, wurden modifiziert, um festzulegen, wann Frauen auf Eizellspenden verzichten sollten. • Das Zeitfenster, in dem es Patienten verboten war, abgeschwächte Lebendimpfstoffe zu erhalten, wurde korrigiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anweisungen zum Widerruf von Patientenproben aus dem Roche Clinical Repository nach Schließung eines Zentrums wurden modifiziert, um zu verdeutlichen, dass Prüfarzte den Sponsor über den Widerruf des Patienten mittels einer E-Mail an global_rcr-withdrawal@roche.com unter Angabe der Studiennummer und Patientenummer informieren musste. • Die Angaben zu den Risiken von Atezolizumab wurden überarbeitet, um mit den aktuellen Formulierungen zu den Risiken von Atezolizumab übereinzustimmen, ferner wurden die Richtlinien zur Handhabung von Patienten, bei denen mit Atezolizumab in Verbindung stehende UE auftraten, überarbeitet, um Nephritis einzuschließen. • Die Vorgaben für das Berichten des Terminus „plötzlicher Tod“ wurden dahingehend aktualisiert, dass auch die mutmaßliche Todesursache anzugeben war. • Das Berichten von UE, die zu einer Krankenhauseinweisung führten, wurde präzisiert. • Aktualisierung der Kontaktdaten nach Wechsel des medizinischen Monitors. • Sprachlich wurden Formulierungen angepasst, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass in manchen Zentren keine Nachbeobachtung von Partnerschwangerschaften erlaubt war. • Sprachlich wurden Formulierungen aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass therapeutische oder elektive Schwangerschaftsabbrüche nicht als UE gelten, es sei denn, sie wurden aufgrund einer zugrundeliegenden mütterlichen oder embryofetalen Toxizität durchgeführt. In diesen Fällen sollte die zugrundeliegende Toxizität als SUE berichtet werden. Ebenfalls wurde klargestellt, dass alle Schwangerschaftsabbrüche in einem Papierformular für die Meldung von Schwangerschaften im Rahmen klinischer Studien berichtet werden sollten. • Die folgenden Änderungen wurden im Statistikeil vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Statistikeil wurde abgeändert, um die angepassten Patientenpopulationen für die Wirksamkeitsanalysen sowie die aktualisierten Schätzungen zum Patientenzugang widerzuspiegeln. ○ Die statistische Testhierarchie wurde abgeändert, um sich auf die Beurteilungen der primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsziele zu fokussieren. ○ Eine Änderung wurde hinsichtlich der stratifizierten Analysen vorgenommen, um das mögliche Risiko einer Überstratifizierung in den Wirksamkeitsanalysen zu adressieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Auf Basis der aktualisierten Richtlinien der Food and Drug Administration (FDA) der Vereinigten Staaten (US, United States) wurde eine zusätzliche Zensierungsregel für den primären Endpunkt DFS aufgrund von US-Zulassungszwecken aus der primären Analyse entfernt und als Sensitivitätsanalyse hinzugefügt. ○ Eine Interimsanalyse zur Wirksamkeit wurde hinzugefügt, die durchgeführt wurde, wenn etwa 70 % der gesamten für die Primäranalyse benötigten DFS-Ereignisse eingetreten waren. Die Interimsanalyse wurde durch eine externe Gruppe von Statistikern durchgeführt und seitens eines unabhängigen Daten-Monitoring-Komitees (iDMC, independent data monitoring committee) überprüft. ○ Die Zeit- und Abbruchgrenzen der Analyse für die geplante Interimsanalyse des OS wurden angepasst und eine 4. Interimsanalyse zur Wirksamkeit des OS wurde hinzugefügt. <ul style="list-style-type: none"> • Formulierungen wurden hinzugefügt, um die Konsistenz mit der aktuellen Datenaufbewahrungsrichtlinie von Roche zu gewährleisten und um strengeren lokalen Anforderungen gerecht zu werden (falls zutreffend). • Ein Verweis zu einem informativen Modul über eine elektronische Tabelle wurde gelöscht, da entschieden worden war, dies nicht in die Studie mit einzuschließen. • Der Prozess zur Überprüfung und Handhabung von Protokollabweichungen wurde gemäß interner Standardarbeitsanweisungen aktualisiert. • Appendix 2 wurde aktualisiert, um den zeitlichen Ablauf der Tumorbeurteilung zu präzisieren. • Appendix 3 wurde aktualisiert, um das Zeitfenster und den Ablauf der Biomarker-Probennahme zu präzisieren. <p><u>Version 6 (VHP) Änderungen:</u></p> <p>Das Protokoll GO29527 wurde entsprechend den Anforderungen seitens der spanischen Gesundheitsbehörde geändert, um das Protokoll der neusten Atezolizumab-IB anzugleichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1.1 wurde geändert, um den aktuellen Risikoformulierungen zu Atezolizumab zu entsprechen. • Appendix 8 (Risiken im Zusammenhang mit Atezolizumab und Richtlinien zur Handhabung von im Zusammenhang mit Atezolizumab stehenden UE) wurde hinzugefügt, sodass es nicht mehr nötig war, die Atezolizumab-IB für Handhabungsrichtlinien hinzuzuziehen. Richtlinien für den Umgang mit Patienten, bei denen UE in Zusammenhang mit anderen gemäß Protokoll vorgeschriebenen Behandlungen auftraten, sind weiterhin im Sicherheitsplan enthalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Informationen hinsichtlich der Atezolizumab-Dosismodifikation, der Handhabung von Atezolizumab-spezifischen UE und SIA wurden in Appendix 8 verschoben. <p><u>Protokollversion 8 - 11. Februar 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf den sich abzeichnenden Biomarkerdaten außerhalb der Studie GO29527 und der sich entwickelnden Testumgebung für die PD-L1-Diagnostik wurden die Populationen der Primäranalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt DFS, beurteilt durch Prüfer, abgeändert, um sich auf die PD-L1-Subpopulation (definiert als ≥ 1 % TC-Expression gemäß SP263-IHC-Assay), die Stadium II-IIIa-Population (d. h. alle randomisierten Patienten mit Stadium II-IIIa-NSCLC) und die ITT-Population (alle randomisierten Patienten mit Stadium IB-IIIa-NSCLC) zu fokussieren. Ein neuer Appendix 5 (Anti-PD-L1 [SP263]-IHC) wurde hinzugefügt und nachfolgende Appendizes entsprechend umgeordnet. • Die Analysepopulationen für die sekundären Endpunkte 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS-Raten wurden aktualisiert als PD-L1-Subpopulation definiert gemäß SP263-TC ≥ 1 % innerhalb der Stadium II-IIIa-Population, der Stadium II-IIIa-Population und der ITT-Population. Das DFS in der PD-L1-Subpopulation definiert als SP263-TC ≥ 50 % innerhalb der Stadium II-IIIa-Population wurde als einer der sekundären Endpunkte hinzugefügt. • Analysen des DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert gemäß SP142-IHC-Assay wurden zu den explorativen Analysen geändert und Analysen des DFS in den PD-L1-Subpopulationen definiert gemäß 22C3-IHC-Assay wurden als explorative Analysen hinzugefügt. Diese Änderung wird die Beurteilung der derzeit in der klinischen NSCLC-Diagnose genutzten Routine-PD-L1-Assays erleichtern. • Die ungefähre Anzahl einzuschließender und zu randomisierender Patienten sowie die Abbrecherquote wurden aktualisiert, weil der Studieneinschluss und die Randomisierung der Patienten abgeschlossen waren. Das Ende der Studie wurde entsprechend angepasst. • Die Liste der Atezolizumab-Risiken wurde aktualisiert, um Myositis aus Gründen der Konsistenz in die Liste der identifizierten Risiken in der Atezolizumab-IB aufzunehmen. • Um eine Anfrage der französischen nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten (ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) zu adressieren, wurde die Terminologie der SIA durch hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) und Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) in der Liste der möglichen Risiken von Atezolizumab ersetzt und die Handlungsrichtlinien für SIA wurden durch die Handlungsrichtlinien für HLH und MAS ersetzt. Zusätzlich wurde SIA von der Liste der AESI gelöscht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zur Angleichung an die Atezolizumab-IB, Version 15, wurde „immunbedingt“ zu „immunvermittelt“ bei der Beschreibung von Ereignissen im Zusammenhang mit Atezolizumab abgeändert. • Das angenommene mediane DFS in beiden Armen und die Ziel-HR wurden aktualisiert, um den derzeitigen medizinischen Wissenskonsens in der adjuvanten NSCLC-Behandlung widerzuspiegeln. • Die Berechnung der Abbruchgrenzen zur Wirksamkeit wurde angepasst, um die Alpha-Spending-Funktion von Hwang-Shih-DeCani mit dem Gamma-Parameter von -0,9 für das DFS und die Alpha-Spending-Funktion mit dem kumulativen einseitigen Alpha von 0,001, 0,012, 0,022, 0,024 und 0,025 für das OS zu verwenden, um mehr Alpha für die Interimsanalysen entsprechend des Datenfälligkeitzeitpunktes für DFS und OS aufzuteilen. • Die in den stratifizierten Analysen für die verschiedenen Analysepopulationen genutzten Stratifizierungsfaktoren wurden präzisiert, um das mögliche Löschen der wichtigsten prognostischen Faktoren zu vermeiden und damit die Überkorrektur eines möglichen Risikos einer Überstratifizierung. • Appendix 7 (Anaphylaxie-Vorsorge) wurde dahingehend modifiziert, dass die Anforderung des Gebrauchs eines Tourniquets gelöscht wurde. Die Anwendung eines Tourniquets wird aufgrund des begrenzten therapeutischen Nutzens und dem Risiko des Zeitverlusts für wichtigere Maßnahmen nicht mehr empfohlen (Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al. Allergo J Int. 2014; 23, 96-112). • Um eine Anfrage der französischen ANSM zu adressieren, wurden die Atezolizumab-UE-Handhabungsrichtlinien überarbeitet, sodass Laboranomalien (z. B. natriuretisches Peptid vom B-Typ) und kardiale Bildgebungsanomalien als Anzeichen oder Symptome hinzugefügt wurden, die auf eine Myokarditis hindeuten. • Die Handhabungsrichtlinien für Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion im Zusammenhang mit Atezolizumab wurden aktualisiert, sodass diese nun auch Richtlinien zur Handhabung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, Cytokine release syndrome) enthalten, um der Definition, Einstufung und dem Management des CRS zu entsprechen, wie in einer kürzlich erschienenen Publikation wiedergegeben (Lee et al. 2019). <p><u>Protokollversion 9 – 17. April 2021</u></p> <p>Das Protokoll GO29527 wurde in erster Linie geändert, um sprachliche Anpassungen bezüglich des Patientenkontakts während des Survival Follow-up vorzunehmen, sowie ein Blinded independent central review (BICR) zu ermöglichen. Weitere Protokolländerungen erfolgten, um die Risiken und die Handhabungsrichtlinien von Atezolizumab an die neueste Atezolizumab-IB anzupassen. Die Protokolländerungen und eine Rationale für jede Änderung sind im Folgenden zusammengefasst:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Liste der zugelassenen Indikationen für Atezolizumab wurde aktualisiert und umfasst jetzt Hepatozelluläres Karzinom und Melanom. • Um einer Anfrage der FDA zu entsprechen, wurde eine Formulierung hinzugefügt, die einem Independent review facility (IRF) die Durchführung eines BICR der Response- Endpunkte ermöglicht. • Die Formulierung in Bezug auf die Häufigkeit der Patientenkontakte während des Follow-up wurde präzisiert, um einen Patientenkontakt alle 3 Monate oder häufiger (falls nötig) für die Interimsanalyse zuzulassen. • Die Liste der identifizierten Risiken von Atezolizumab wurde um schwere kutane Nebenwirkungen ergänzt. • Um einer Anfrage der französischen ANSM zu entsprechen, wurde SIA durch HLA und MAS auf der Liste der nicht-schwerwiegenden AESI ersetzt. • Zur Anpassung an die Einwilligungserklärung wurde die sprachliche Ergänzung „Studiendaten dürfen für weitere Zwecke verwendet werden“ in Abschnitt 7.5 eingefügt. • Die Benennung einer Roche Richtlinie zur gemeinsamen Datennutzung wurde korrigiert. • Appendix 6 wurde überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass Atezolizumab bei Patienten, die im Vorfeld eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion im Rahmen einer Behandlung mit anderen Krebs-Immuntherapien erlitten hatten, mit Vorsicht angewendet werden sollte. • Die Richtlinien zur Handhabung von Atezolizumab-assoziierten dermatologischen Nebenwirkungen wurden aktualisiert, um Handlungsempfehlungen für schwere kutane Nebenwirkungen wie dem Stevens-Johnson Syndrom und der toxischen epidermalen Nekrolyse zu geben. • Die Handhabungsrichtlinien für HLH und MAS wurden zur Anpassung an die Atezolizumab-IB, Version 17, modifiziert, um darauf hinzuweisen, dass eine HLH in Betracht gezogen werden sollte, wenn sich ein CRS atypisch oder langanhaltend zeigt, um eine Anti-Zytokin-Therapie als Option für die Behandlung des HLH oder MAS hinzuzufügen. <p><u>Protokollversion 10 – 03. Februar 2022</u></p> <p>Das Protokoll GO29527 wurde in erster Linie geändert, um die Risiken und die Handhabungsrichtlinien von Atezolizumab an die neueste Atezolizumab-IB anzupassen. Die Protokolländerungen und eine Rationale für jede Änderung sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf die Coronavirus-Pandemie 2019 (COVID-19) wurden folgende Änderungen eingeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Nutzen-Risiko-Bewertung und Hinweise zur gleichzeitigen Verabreichung von COVID-19-Impfstoffen wurden hinzugefügt. ○ Der Sicherheitsplan wurde aktualisiert, um ein Screening auf aktive Infektionen gemäß lokalen- und institutionellen Richtlinien oder Richtlinien von Fachgesellschaften zu gewährleisten. <ul style="list-style-type: none"> • Die Verantwortlichkeiten der Prüfer und die Rolle des medizinischen Monitors bei der Prüfung der Eignung der Patienten und während der Studiendurchführung wurden klargestellt. • Der Abschnitt "Vorsichtsmaßnahmen bei der Therapie" wurde um immunsuppressive Medikamente ergänzt, um den Atezolizumab Management-Richtlinien in Appendix 9 zu entsprechen, welche den Einsatz immunsuppressiver Arzneimittel zur Behandlung von Kortikosteroid-refraktären immunvermittelten unerwünschten Ereignissen erlauben. • Zur Angleichung an den aktualisierten MedDRA Begriff, wurde der medizinische Begriff „primäre biläre Zirrhose“ durch den Begriff „primäre biläre Cholangitis“ ersetzt. • Zur Angleichung an die Atezolizumab-IB, Version 18, wurden die Richtlinien zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen aktualisiert • Die Richtlinien zum Umgang mit Myositis Grad 4 wurden entfernt, da die NCI CTCAE Version 4 keine Kategorie Grad 4 für Myositis enthält. Die Anweisungen zu wiederkehrenden Ereignissen des Grades 3 wurden entsprechend geändert. <p><u>Protokollversion 11 – 13.06.2024</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des CCOD am 26. Januar 2024 war die Protokollversion 11 in Kraft. Das Protokoll GO29527 wurde in erster Linie geändert, um die Risiko- und Behandlungsrichtlinien für Atezolizumab zu aktualisieren und an die neueste Atezolizumab-Prüfarztbroschüre, Version 19, und die Addenda 1 und 2 anzupassen. Außerdem wurden Änderungen vorgenommen, um der EU-Verordnung über klinische Prüfungen zu entsprechen.</p> <p><u>Protokollversion 12</u></p> <p>Das Protokoll GO29527 wurde in erster Linie geändert, um die Risiko- und Behandlungsrichtlinien für Atezolizumab zu aktualisieren, um sie an die neueste Atezolizumab-Prüfarztbroschüre Version 20 anzupassen und um die Anforderungen der Studie für die weiterbehandelten Patienten nach der finalen Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS) zu reduzieren.</p> <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Alle Änderungen der geplanten, im Protokoll beschriebenen Analysen dieser Studie wurden im statistischen Analyseplan (SAP) umgesetzt. Diese Studie hat nur eine SAP-Version; der SAP wurde nach Finalisierung nicht verändert.</p>

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

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

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

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

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

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

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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation														
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Cisplatinbasierte Chemotherapie:</u></p> <p>Während der Rekrutierungsphase erhielten geeignete, operativ resezierte Patienten eine von vier cisplatinbasierte Chemotherapie-Optionen (siehe nachfolgende Tabelle). Patienten erhielten bis zu vier Zyklen cisplatinbasierter Chemotherapie (es sei denn, eine unzumutbare Toxizität, ein Krankheitsrückfall oder eine Entscheidung des Patienten zum Abbruch trat auf), wobei jeder Zyklus jeweils 3 Wochen (21 Tage) lang war. Die Prüfarzte wählte vor dem Einschluss für den Patienten das Chemotherapie regime (Cisplatin plus entweder Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed) aus.</p> <p>Cisplatinbasierte Chemotherapie regime</p> <table border="1" data-bbox="576 734 1369 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 734 699 792">Regime</th> <th data-bbox="699 734 1369 792">Cisplatin 75 mg/m² i. v., Tag 1, plus...</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 792 699 853">1</td> <td data-bbox="699 792 1369 853">... Vinorelbin 30 mg/m² i. v., Tage 1 und 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 853 699 913">2</td> <td data-bbox="699 853 1369 913">... Docetaxel 75 mg/m² i. v., Tag 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 913 699 974">3</td> <td data-bbox="699 913 1369 974">... Gemcitabin 1.250 mg/m² i. v., Tage 1 und 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 974 699 1070">4</td> <td data-bbox="699 974 1369 1070">... Pemetrexed 500 mg/m² i. v., Tag 1 (nur nicht-plattenepitheliales NSCLC)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Atezolizumab:</u></p> <p>Während der Randomisierungsphase erhielten die auf den Atezolizumab-Arm randomisierten Patienten 1.200 mg Atezolizumab per i. v.-Infusion an Tag 1 in allen 21-tägigen Zyklen. Atezolizumab wurde bei der ersten Infusion über 60 (± 15) Minuten verabreicht und, wenn toleriert, bei den nachfolgenden Infusionen über 30 (± 10) Minuten.</p> <p>Die Infusionen mit Atezolizumab waren nach den in der folgenden Tabelle aufgeführten Vorgaben zu verabreichen:</p> <table border="1" data-bbox="576 1424 1369 1968"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 1424 927 1473">Erste Infusion</th> <th data-bbox="927 1424 1369 1473">Nachfolgende Infusionen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 1473 927 1968"> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des 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 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. </td> <td data-bbox="927 1473 1369 1968"> <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. </td> </tr> </tbody> </table>	Regime	Cisplatin 75 mg/m ² i. v., Tag 1, plus...	1	... Vinorelbin 30 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8	2	... Docetaxel 75 mg/m ² i. v., Tag 1	3	... Gemcitabin 1.250 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8	4	... Pemetrexed 500 mg/m ² i. v., Tag 1 (nur nicht-plattenepitheliales NSCLC)	Erste Infusion	Nachfolgende Infusionen	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des 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 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. 	<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.
Regime	Cisplatin 75 mg/m ² i. v., Tag 1, plus...															
1	... Vinorelbin 30 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8															
2	... Docetaxel 75 mg/m ² i. v., Tag 1															
3	... Gemcitabin 1.250 mg/m ² i. v., Tage 1 und 8															
4	... Pemetrexed 500 mg/m ² i. v., Tag 1 (nur nicht-plattenepitheliales NSCLC)															
Erste Infusion	Nachfolgende Infusionen															
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des 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 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. 	<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. 															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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 erfasst werden. <ul style="list-style-type: none"> • 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>Dosismodifikation oder Unterbrechung der Behandlung</p> <p><u>Atezolizumab</u></p> <p>Eine Dosisreduktion von Atezolizumab war in dieser Studie nicht erlaubt. Patienten durften die Studienmedikation mit Atezolizumab zeitweise aussetzen, wenn sie eine Toxizität erlitten, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand.</p> <p>Falls Kortikosteroide zur Behandlung der Toxizität angewendet wurden, mussten diese über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat ausgeschlichen werden bis die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert werden konnte. Wurde Atezolizumab für einen längeren Zeitraum als 105 Tage ausgesetzt, mussten die Patienten die Behandlung mit Atezolizumab abbrechen.</p>

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

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

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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		<p>Zensierung</p> <p>Patienten ohne ein jeweiliges UE wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der 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 (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm) zensiert, in allen anderen UE-Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Atezolizumab-Arm) bzw. der letzten Untersuchung (Kontrollarm), falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag.</p> <p>Pharmakokinetische Ergebnismessungen</p> <ul style="list-style-type: none"> maximale Atezolizumab-Serum-Konzentration (C_{max}) beobachtet nach Infusion an Tag 1 von Zyklus 1. minimale Atezolizumab-Serum-Konzentration (C_{min}) unter stabilen Bedingungen innerhalb eines Dosierungsintervalls vor der Infusion an Tag 1 der Zyklen 2, 3, 4, 8 und 16 sowie bei Studienende. <p>Explorative Ergebnismessungen</p> <ul style="list-style-type: none"> DFS für Patienten-Subpopulationen mit PD-L1-exprimierendem (TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3, SP142) NSCLC in der Population im Stadium II-IIIa und in der ITT-Population. DFS in der PD-L1-Subpopulation, definiert als 22C3-TPS \geq 1 % und TPS \geq 50 % in der Stadium II-IIIa- sowie der ITT-Population. DFS in der PD-L1-Subpopulation, definiert als SP263-TC \geq 1 % und TC \geq 50 % in der ITT-Population. Status von PD-L1-, immun- und NSCLC-bezogenen sowie anderen explorativen Biomarkern in Tumorgewebe und Blut, die vor, während oder nach Behandlung mit Atezolizumab oder bei ersten Anzeichen eines radiografischen Krankheitsrezidivs oder der Bestätigung eines neuen primären NSCLC erhoben wurden. explorative Biomarker in Biopsieproben und Blut, die bei den ersten Anzeichen eines radiografischen Krankheitsrezidivs oder der Bestätigung eines neuen primären NSCLC erhoben wurden. 										
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die erste Version des Protokolls wurde am 1. April 2015 veröffentlicht. Danach wurde das Protokoll global siebenmal abgeändert; die wichtigsten Änderungen sind unten zusammengefasst.</p> <p>Die wichtigsten Protokolländerungen der Studie IMpower010 (Versionen 1 bis 8)</p> <table border="1" data-bbox="571 1774 1372 1966"> <thead> <tr> <th data-bbox="571 1774 730 1966"></th> <th data-bbox="730 1774 890 1966">Protokollversionen 1-4</th> <th data-bbox="890 1774 1050 1966">Protokollversionen 5-6</th> <th data-bbox="1050 1774 1209 1966">Protokollversion 7</th> <th data-bbox="1209 1774 1372 1966">Protokollversion 8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="571 1841 730 1966"></td> <td data-bbox="730 1841 890 1966">(1. April 2015, 8. Juni 2015, 5. September 2015, 5. Oktober 2015)</td> <td data-bbox="890 1841 1050 1966">(29. Juni 2016, 2. März 2018)</td> <td data-bbox="1050 1841 1209 1966">(30. Oktober 2018)</td> <td data-bbox="1209 1841 1372 1966">(11. Februar 2020)</td> </tr> </tbody> </table>		Protokollversionen 1-4	Protokollversionen 5-6	Protokollversion 7	Protokollversion 8		(1. April 2015, 8. Juni 2015, 5. September 2015, 5. Oktober 2015)	(29. Juni 2016, 2. März 2018)	(30. Oktober 2018)	(11. Februar 2020)
	Protokollversionen 1-4	Protokollversionen 5-6	Protokollversion 7	Protokollversion 8								
	(1. April 2015, 8. Juni 2015, 5. September 2015, 5. Oktober 2015)	(29. Juni 2016, 2. März 2018)	(30. Oktober 2018)	(11. Februar 2020)								

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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bestimmung der Fallzahl</p> <p>Geplant war die Aufnahme von ungefähr 1.280 Patienten während der Rekrutierungsphase. Bei einer ungefähren Dropout-Rate von 21 %, während der adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie würden etwa 1.005 Patienten in die Randomisierungsphase eintreten, einschließlich etwa 882 Patienten in der Stadium II-IIIa-Population. Von den Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa waren etwa 474 Patienten in der Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC.</p> <p>Die Gesamt-Typ I-Fehlerrate wurde für den einseitigen Test bei 0,025 kontrolliert.</p> <p>Die Hierarchie zur Kontrolle des α-Fehlers wird in folgender Abbildung dargestellt:</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A["1) DFS in der PD-L1-Subpopulation, definiert als ≥ 1 % TC-Expression gemäß SP263 im Stadium II-IIIa α = 0,025"] -- "falls 1) positiv ist" --> B["2) DFS in allen randomisierten Patienten mit Stadium II-IIIa-NSCLC α = 0,025"] B -- "falls 2) positiv ist" --> C["3) DFS in der ITT-Population α = 0,025"] C -- "falls 3) positiv ist" --> D["4) OS in der ITT-Population α = 0,025"] </pre> </div> <p>Überblick über die Alpha-Kontrolle (einseitig)</p> <p>Die Schätzung der Anzahl der erforderlichen Ereignisse, um eine Wirksamkeit hinsichtlich des DFS zu belegen, beruhte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1:1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 in der PD-L1-Subpopulation (TC \geq 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population, der Stadium II-IIIa-Population und der ITT-Population. • Für Stadium II-IIIa: <ul style="list-style-type: none"> ○ 89,8 % Power zur Detektion eines HR von 0,65 entsprechend einer Verbesserung des medianen DFS von 34 Monaten auf 52 Monate in der PD-L1-Subpopulation (TC \geq 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population. ○ 90,7 % Power zur Detektion eines HR von 0,73 entsprechend einer Verbesserung des medianen DFS von 34 Monaten auf 46,6 Monate in der Stadium II-IIIa-Population. • Für ITT-Population (d. h. Stadium IB-IIIa): <ul style="list-style-type: none"> ○ 76,4 % Power zur Detektion eines HR von 0,78 entsprechend einer Verbesserung des medianen DFS von 38 Monaten auf 48,7 Monate in der ITT-Population. • Eine DFS-Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 80 % der gesamten für die finale DFS-Analyse benötigten DFS-Ereignisse in der PD-L1-Subpopulation (TC \geq 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population eingetreten sind; die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen DFS-Analysen wurden basierend auf der Hwang-Shih-DeCani-Alpha-Spending-Funktion mit einem Gamma-Parameter von -0,9 bestimmt (Hwang et al. 1990). • Dropout-Rate von 5 % innerhalb von 24 Monaten. <p>Schätzung der Anzahl der erforderlichen Ereignisse, um eine Wirksamkeit hinsichtlich des OS zu belegen, beruhte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1:1, • einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 in der ITT-Population (d. h. Stadium IB-IIIa); • 77 % Power zur Detektion eines HR von 0,78 entsprechend einer Verbesserung des medianen OS von 66 Monaten auf 84,6 Monate in der ITT-Population. • Vier OS-Interimsanalysen sollten durchgeführt werden; eine zum Zeitpunkt der DFS-Interimsanalyse, die zweite zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse und die anderen beiden, wenn ungefähr 73 % bzw. 88 % der gesamten OS-Ereignisse, die für die finale OS-Analyse benötigt wurden, eingetreten sind; die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen OS-Analyse wurden basierend auf der Alpha-Spending-Funktion mit einem kumulativen einseitigen Alpha von 0,001, 0,012, 0,022, 0,024 und 0,025 in der Reihenfolge der Analysen bestimmt (DeMets und Lan 1994). • Dropout-Rate von 5 % innerhalb von 36 Monaten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<p>Unter diesen Annahmen sollte die finale DFS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 237 DFS-Ereignisse in der PD-L1-Subpopulation (TC ≥ 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population beobachtet wurden, falls die DFS-Interimsanalyse in der PD-L1-Subpopulation (TC ≥ 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population nicht statistisch signifikant war. Andernfalls sollte die finale DFS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 459 Ereignisse in der Stadium II-IIIa-Population beobachtet wurden, falls die DFS-Interimsanalyse in der Stadium II-IIIa-Population statistisch nicht signifikant war. Gleichmaßen sollte die finale DFS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 492 Ereignisse in der ITT-Population beobachtet wurden, falls die DFS-Interimsanalyse nur in der ITT-Population negativ war. Erwartet wurde dies nach ungefähr 68 Monaten nach der Randomisierung des ersten Patienten.</p> <p>In Anbetracht der Stichprobengröße von 1.005 wird die finale OS-Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 564 OS-Ereignisse in der Stadium IB-IIIa-Population aufgetreten waren, was ungefähr 121 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erwartet wird.</p>																		
<p>7b</p>	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Zeitpunkt der Interimsanalyse</p> <p><u>Geplante Interimsanalyse für das Krankheitsfreie Überleben (DFS):</u></p> <p>Es gab eine geplante DFS-Interimsanalyse in der Studie. Diese wurde von einem unabhängigen Datenkoordinierungszentrum (iDCC, Independent data coordinating center) durchgeführt und vom iDMC überprüft. Interaktionen zwischen dem iDMC und dem Sponsor wurden, wie in der iDMC-Charta spezifiziert, durchgeführt.</p> <p>Die DFS-Interimsanalyse wurde durchgeführt, wenn ungefähr 80 % der Informationen in der PD-L1-Subpopulation (TC ≥ 1 %, SP263) innerhalb der Stadium II-IIIa-Population beobachtet wurden (d. h. zum Datum, an dem ungefähr 190 DFS-Ereignisse in der PD-L1-Subpopulation innerhalb der Stadium II-IIIa-Population aufgetreten waren). Dies wurde ungefähr 56 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erwartet.</p> <p>Um den Typ I-Fehler des DFS bei einem einseitigen Alpha von 0,025 zu kontrollieren, wurden die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen DFS-Analyse mit Hilfe der Hwang-Shih-DeCani-Alpha-Spending-Funktion mit einem Gamma-Parameter von -0,9 berechnet, wie in nachfolgender Tabelle dargestellt. Die Grenzen wurden basierend auf den beobachteten Zahlen an DFS-Ereignissen angepasst, und der genaue Zeitpunkt dieser Analyse war abhängig vom Auftreten an DFS-Ereignissen.</p> <p>Analyse-Zeitpunkt und Abbruchgrenzen für das Krankheitsfreie Überleben (DFS)</p> <table border="1" data-bbox="571 1688 1385 2002"> <thead> <tr> <th colspan="3"></th> <th colspan="3">Abbruchgrenze (einseitiger p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Typ der Analyse</th> <th>Geplanter Anteil der Information</th> <th>Anzahl an Ereignissen (SP263-TC ≥ 1 % in Stadium II-IIIa/ Stadium II-IIIa/ITT)</th> <th>Stadium II-IIIa-NSCLC PD-L1-Subpopulation mit TC ≥ 1 %, SP263</th> <th>Stadium II-IIIa-NSCLC</th> <th>ITT NSCLC</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Abbruchgrenze (einseitiger p-Wert)			Typ der Analyse	Geplanter Anteil der Information	Anzahl an Ereignissen (SP263-TC ≥ 1 % in Stadium II-IIIa/ Stadium II-IIIa/ITT)	Stadium II-IIIa-NSCLC PD-L1-Subpopulation mit TC ≥ 1 %, SP263	Stadium II-IIIa-NSCLC	ITT NSCLC						
			Abbruchgrenze (einseitiger p-Wert)																	
Typ der Analyse	Geplanter Anteil der Information	Anzahl an Ereignissen (SP263-TC ≥ 1 % in Stadium II-IIIa/ Stadium II-IIIa/ITT)	Stadium II-IIIa-NSCLC PD-L1-Subpopulation mit TC ≥ 1 %, SP263	Stadium II-IIIa-NSCLC	ITT NSCLC															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation					
		DFS-Interimsanalyse	80 %	190/367/394	HR ≤ 0,738 (p ≤ 0,0181)	HR ≤ 0,803 (p ≤ 0,0181)	HR ≤ 0,810 (p ≤ 0,0181)
		finale DFS-Analyse	100 %	237/459/492	HR ≤ 0,758 (p ≤ 0,0167)	HR ≤ 0,820 (p ≤ 0,0167)	HR ≤ 0,825 (p ≤ 0,0167)
		<p><u>Geplante Interimsanalyse für das Gesamtüberleben:</u></p> <p>Der genaue Zeitpunkt der OS-Analysen ist abhängig vom Auftreten der OS-Ereignisse.</p> <p>Vier Interimswirksamkeitsanalysen zum OS waren im Protokoll geplant. Die erste OS-Interimsanalyse wurde ursprünglich zur Zeit der DFS-Interimsanalyse nach ungefähr 56 Monaten nach der Randomisierung des ersten Patienten erwartet (falls das DFS gemäß obiger Abbildung [Überblick über die Alpha-Kontrolle (einseitig)] positiv war). Es wurde hochgerechnet, dass ungefähr 254 OS-Ereignisse in der ITT-Population (d. h. ungefähr 45 % der Informationen) zum Zeitpunkt der DFS-Interimsanalyse beobachtet werden. Die OS-Events traten jedoch später als in der Planung angenommen auf, so dass die geplante Anzahl der OS-Ereignisse für die erste OS-Interimsanalyse (zweiter Datenschnitt am 18. April 2022) erst nach der ersten DFS-Interimsanalyse (Zulassungsdatenschnitt am 21. Januar 2021) erreicht wurde.</p> <p>Die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wurde gemäß Protokoll zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse am 26. Januar 2024 durchgeführt. Zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse und zweiten Interimsanalyse zum OS waren 316 OS-Ereignisse in der ITT-Population eingetroffen.</p> <p>Die dritte OS-Interimsanalyse sollte an dem Datum durchgeführt werden, an dem ungefähr 73 % der Informationen in der ITT-Population beobachtet werden (d. h. am Datum, an dem ungefähr 412 OS-Ereignisse für die ITT-Population aufgetreten sind).</p> <p>Die vierte OS-Interimsanalyse sollte an dem Datum durchgeführt werden, an dem ungefähr 88 % der Informationen in der ITT-Population beobachtet werden (d. h. am Datum, an dem ungefähr 497 OS-Ereignisse für die ITT-Population eingetreten sind).</p> <p>Die finale OS-Analyse sollte an dem Datum durchgeführt werden, an dem ungefähr 564 OS-Ereignisse in der ITT-Population aufgetreten waren.</p> <p>Wurde eine signifikant kleinere Anzahl an OS-Ereignissen (< 224 Ereignisse) zum Zeitpunkt der ersten OS-Interimsanalyse beobachtet, so wurde ein nominaler, einseitiger Typ I-Fehler von 0,00005 bestimmt, um die erste OS-Interimsanalyse zu testen; alle folgenden OS-Analysen werden basierend auf den vorgegebenen Ereignisanzahlen in nachfolgender Tabelle durchgeführt. Die Abbruchgrenzen der Interims- und der finalen OS-Analysen sind in nachfolgender Tabelle angegeben. Die Grenzen wurden basierend auf den beobachteten Anzahlen an OS-Ereignissen angepasst.</p> <p>Abbruchgrenzen des Gesamtüberlebens in der ITT-Population (Stadium IB-IIIa)</p>					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		<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) einseitiges $\alpha=0,025$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erste OS-Interimsanalyse</td> <td>56</td> <td>45 % (254)</td> <td>HR $\leq 0,678$ (p $\leq 0,0010$)</td> </tr> <tr> <td>Zweite OS-Interimsanalyse</td> <td>68</td> <td>59 % (333)</td> <td>HR $\leq 0,780$ (p $\leq 0,0119$)</td> </tr> <tr> <td>Dritte OS-Interimsanalyse</td> <td>83</td> <td>73 % (412)</td> <td>HR $\leq 0,813$ (p $\leq 0,0181$)</td> </tr> <tr> <td>Vierte OS-Interimsanalyse</td> <td>102</td> <td>88 % (497)</td> <td>HR $\leq 0,809$ (p $\leq 0,0093$)</td> </tr> <tr> <td>Finale OS-Analyse</td> <td>121</td> <td>100 % (564)</td> <td>HR $\leq 0,811$ (p $\leq 0,0063$)</td> </tr> </tbody> </table> <p>FPI: Einschluss des ersten Patienten (First patient in)</p>	Typ der Analyse	Analyse-Zeitpunkt (Monate seit FPI)	Geplanter Informationsanteil (Anzahl an Ereignissen)	Abbruchgrenze des HR (p-Wert) einseitiges $\alpha=0,025$	Erste OS-Interimsanalyse	56	45 % (254)	HR $\leq 0,678$ (p $\leq 0,0010$)	Zweite OS-Interimsanalyse	68	59 % (333)	HR $\leq 0,780$ (p $\leq 0,0119$)	Dritte OS-Interimsanalyse	83	73 % (412)	HR $\leq 0,813$ (p $\leq 0,0181$)	Vierte OS-Interimsanalyse	102	88 % (497)	HR $\leq 0,809$ (p $\leq 0,0093$)	Finale OS-Analyse	121	100 % (564)	HR $\leq 0,811$ (p $\leq 0,0063$)
Typ der Analyse	Analyse-Zeitpunkt (Monate seit FPI)	Geplanter Informationsanteil (Anzahl an Ereignissen)	Abbruchgrenze des HR (p-Wert) einseitiges $\alpha=0,025$																							
Erste OS-Interimsanalyse	56	45 % (254)	HR $\leq 0,678$ (p $\leq 0,0010$)																							
Zweite OS-Interimsanalyse	68	59 % (333)	HR $\leq 0,780$ (p $\leq 0,0119$)																							
Dritte OS-Interimsanalyse	83	73 % (412)	HR $\leq 0,813$ (p $\leq 0,0181$)																							
Vierte OS-Interimsanalyse	102	88 % (497)	HR $\leq 0,809$ (p $\leq 0,0093$)																							
Finale OS-Analyse	121	100 % (564)	HR $\leq 0,811$ (p $\leq 0,0063$)																							
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge																									
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nachdem die unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt wurde und die Eignung des Patienten zum Einschluss und die Randomisierung (was den Abschluss von bis zu vier Zyklen der cisplatinbasierten Chemotherapie einschloss) bestätigt wurde, wurden am Studienzentrum die demografischen und Baseline-Charakteristika in das Interactive Web/Voice Response System (IxRS,) eingegeben. Für diejenigen Patienten, die für die Studienrandomisierung geeignet waren, erhielt das Studienzentrum vom IxRS die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuteilung des Patienten.																								
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung auf die Behandlungs- und Kontrollarme fand im Verhältnis 1:1 unter Nutzung der permutierten Block-Randomisierung statt. Die Randomisierung wurde anhand der folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich), • Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial), • Krankheitsstadium (Stadium IB vs. Stadium II vs. Stadium IIIA) • Status der PD-L1-Tumorexpressionen (TC2/3 und jegliche IC vs. TC0/1 und IC2/3 vs. TC0/1 und IC0/1 mittels SP142-IHC-Assay). 																								
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Dies ist eine offen durchgeführte Studie. Der Sponsor blieb jedoch gegenüber den Informationen der Behandlungszuteilung (einschließlich der Behandlungszuteilung bei Randomisierung, dem Patientenlevel PD-L1-Status mit Verbindung zur Patienten-ID) verblindet, bis die Grenze der statistischen Signifikanz der geplanten DFS-Interimsanalyse, die durch das iDMC überprüft wurde, überschritten worden war.																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das ist eine offen durchgeführte Studie. Nachdem die unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt wurde und die Eignung des Patienten zum Einschluss und die Randomisierung (was den Abschluss von bis zu vier Zyklen der cisplatinbasierten Chemotherapie einschloss) bestätigt wurde, wurden am Studienzentrum die demografischen und Baseline-Charakteristika in das IxRS eingegeben. Für diejenigen Patienten, die für die Studienrandomisierung geeignet waren, erhielt das Studienzentrum vom IxRS die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuteilung 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
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Um die geringe Größe der Strata mit der Betrachtung der prognostischen Signifikanz zu vereinbaren, wurden für die stratifizierte Analysen des DFS in der Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa und in der II-IIIa-Population die folgenden Stratifizierungsfaktoren genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (II vs. IIIa), • Geschlecht (weiblich vs. männlich), • Tumorhistologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial). <p>Für die stratifizierte Analysen des DFS in der ITT-Population wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (IB und II kombiniert vs. IIIa), • Geschlecht (weiblich vs. männlich), • Tumorhistologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial), • PD-L1-Expressionsstatus gemäß SP142-IHC-Assay ([TC2/3 und jegliche IC, TC0/1 und IC2/3 kombiniert] vs. TC0/1 und IC0/1). <p>Für die stratifizierte Analysen des DFS in anderen PD-L1-Subpopulationen (z. B. SP263-TC \geq 50 % in Stadium II-IIIa-NSCLC) wurde dasselbe Set an Stratifizierungsfaktoren wie für die DFS-Analyse der Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa genutzt.</p> <p>Das Set an Stratifizierungsfaktoren, das in der stratifizierte Analyse des DFS für eine spezifische Analysepopulation (z. B. die ITT-Population) genutzt worden war, wurde für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte genutzt, bei denen stratifizierte Analysen für dieselbe Analysepopulation geplant waren.</p> <p>Statistische Methoden</p> <p>Primäre Analyse des Wirksamkeitsendpunkts</p> <p><u>DFS-Analyse</u></p> <p>Das mediane DFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt, und die Kaplan-Meier-Kurve wurde zur visuellen Darstellung des Unterschieds zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm erstellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde für die Erstellung der zweiseitigen 95 %-KI des medianen DFS in jedem Behandlungsarm angewendet.</p> <p>Das HR einschließlich eines zweiseitigen 95 %-KI wurde anhand eines stratifizierte Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die für diese Analyse genutzten Stratifizierungsfaktoren sind im oberen Abschnitt beschrieben. Die HR der unstratifizierte Analyse wurden ebenso dargestellt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunktanalysen</p> <p><u>OS-Analyse:</u></p> <p>Das OS wurde mit derselben Methodik analysiert wie zur DFS-Analyse beschrieben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>3-Jahres- und 5-Jahres-Landmark Analysen zum krankheitsfreien Überleben (DFS):</u></p> <p>Die DFS-Rate nach 3 Jahren und nach 5 Jahren wurde für die Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, der Stadium II-III A-Population und der ITT-Population (abhängig von den Ergebnissen der primären Endpunktanalyse) analysiert. Diese DFS-Raten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm mit zweiseitigen gemäß der Greenwood's Formel berechneten 95 %-KI geschätzt.</p> <p><u>DFS-Analyse in zusätzlichen PD-L1-Subpopulationen definiert gemäß Anti-PD-L1 (SP263)-IHC-Assay:</u></p> <p>Das DFS in der Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 50 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A wurde unter Verwendung derselben Methode wie in der primären Analyse des Wirksamkeitsendpunkts analysiert.</p> <p>Analysepopulationen</p> <p><u>Populationen zur Bewertung der Wirksamkeit:</u></p> <p><i>Intent-to-treat-Population</i></p> <p>Die ITT-Population wurde definiert als alle randomisierten Patienten mit reseziertem NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm)-III A unabhängig davon, ob Patienten die zugeteilte Behandlung erhalten hatte oder nicht. Die Patienten wurden gemäß ihrer zum Zeitpunkt der Randomisierung vom IxRS zugeteilten Behandlungen gruppiert.</p> <p><i>Randomisierte Stadium II-III A-Population</i></p> <p>Die Stadium II-III A-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten mit einem Krankheitsausmaß entweder im Stadium II oder im Stadium III und ist eine Untergruppe der ITT-Population.</p> <p><i>Randomisierte Stadium II-III A PD-L1-Subpopulation</i></p> <p>Die PD-L1-SP263-Biomarker-evaluierbare Population in Stadium II-III A ist definiert als alle randomisierten Patienten der Stadium II-III A-Population, für die eine valide PD-L1-SP263-Messung vor Behandlungsbeginn vorlag.</p> <p><i>Intent-to-treat-PD-L1-Subpopulation</i></p> <p>Entsprechend ist die PD-L1-Biomarker-evaluierbare Population in der ITT-Population definiert als alle randomisierten Patienten der ITT-Population, für die eine valide PD-L1-SP263-Messung vor Behandlungsbeginn vorlag.</p> <p><u>Sicherheitspopulation:</u></p> <p>Die auswertbare Sicherheitspopulation ist definiert als alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis Atezolizumab erhielten, sowie alle randomisierten Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden und keine Dosis Atezolizumab erhielten, aber wenigstens eine Sicherheitsbeurteilung post-Baseline aufwiesen (z. B. UE, Labortests, Vitaldaten), unabhängig von ihrer zugeteilten Behandlung bei Randomisierung (Atezolizumab/BSC).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Pharmakokinetik-Population:</u></p> <p>Die PK-auswertbare Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die jegliche Dosen Atezolizumab erhielten und für die auswertbare PK-Proben vorlagen.</p> <p><u>ADA-Population:</u></p> <p>Die ADA-auswertbare Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis Atezolizumab erhielten und für die wenigstens ein post-Baseline-ADA-Ergebnis vorlag.</p> <p><u>Einschluss-Population:</u></p> <p>Die Einschluss-Population ist definiert als alle geeigneten Patienten, die in die Rekrutierungsphase eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob sie anschließend randomisiert worden waren oder nicht.</p> <p><u>Eingeschlossene Sicherheitspopulation:</u></p> <p>Die eingeschlossene auswertbare Sicherheitspopulation ist definiert als alle geeigneten Patienten, die in die Rekrutierungsphase eingeschlossen wurden und wenigstens eine Dosis Chemotherapie erhielten (Cisplatin, Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed), unabhängig davon, ob sie anschließend randomisiert worden waren oder nicht.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Analysen</p> <p>Soweit nicht anderweitig angegeben wurden die explorativen Analysen, die Sensitivitätsanalysen und die Subgruppen-Analysen in der Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-III A, der Stadium II-III A-Patienten und/oder der ITT-Population durchgeführt (abhängig von den Ergebnissen der primären Endpunktanalysen).</p> <p><u>Landmark-Analysen zu DFS- und OS:</u></p> <p>Zusätzlich zu den 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten als sekundäre Endpunkte wurden die DFS- und OS-Rate zu verschiedenen anderen Zeitpunkten (jedes Jahr ab Randomisierung) unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm zusammen mit unter Anwendung der Greenwood's Formel berechneten zweiseitigen 95 %-KI für explorative Zwecke bestimmt.</p> <p><u>DFS-Analysen in anderen PD-L1-Subpopulationen:</u></p> <p>Das DFS wurde in anderen PD-L1-Subpopulationen unter Anwendung derselben Methoden wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt DFS analysiert. Diese PD-L1-Subpopulationen schlossen TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3 ein, definiert gemäß SP142 in den Stadium II-III A- sowie der ITT-Populationen; die PD-L1-Subpopulationen definiert als 22C3-TPS \geq 1 % und TPS \geq 50 % in den Stadium II-III A- sowie der ITT-Populationen; und die PD-L1-Subpopulationen definiert als SP263-TC \geq 1 % und TC \geq 50 % in der ITT-Population.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>OS-Analysen in anderen Subpopulationen:</u></p> <p>OS in anderen Subpopulationen wurde unter Anwendung derselben Methode analysiert, wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt DFS beschrieben. Diese Subpopulationen schlossen die PD-L1-Subpopulation (definiert als SP263-TC $\geq 1\%$ in Stadium II-IIIa-NSCLC), die Stadium II-IIIa-Population und die PD-L1-Subpopulationen definiert als SP263-TC $\geq 1\%$ und TC $\geq 50\%$ in der ITT-Population ein.</p> <p><u>Explorative Biomarker-Analysen:</u></p> <p>Explorative Biomarker-Analysen wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen diesen Markern und dem Erkrankungsstatus und/oder dem Ansprechen auf die Studienmedikation zu verstehen, einschließlich der Wirksamkeit und/oder UE. Die Biomarker schlossen zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA, circulating tumor DNA), PD-L1 und cluster of differentiation (CD) 8 definiert gemäß IHC, qRT-PCR oder anderen Methoden mit ein, waren aber nicht auf sie beschränkt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p><u>Verluste bei der Nachbeobachtung des DFS:</u></p> <p>Die Auswirkung einer fehlenden Verlaufskontrolle auf das DFS wurde abhängig von der Anzahl an Patienten beurteilt, für die keine Verlaufskontrolle vorlag. War für $> 5\%$ der Patienten keine Verlaufskontrolle für das DFS in einem der beiden Behandlungsarme möglich, so wurde eine Sensitivitätsanalyse („worse-case“-Analyse) durchgeführt, bei der für die Patienten ohne Verlaufskontrolle ein Wiederauftreten der Erkrankung zur letzten Tumorbeurteilung erwogen wurde.</p> <p><u>Fehlende Visiten für das DFS:</u></p> <p>Um die Auswirkung fehlender Visiten zu bewerten, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einer anderen Zensierungsregel für den primären Endpunkt DFS durchgeführt. Die Daten der Patienten mit einem DFS-Ereignis, bei denen zwei oder mehr angesetzte Beurteilungen direkt vor dem DFS-Ereignis fehlten, wurden zum letzten Datum mit einer adäquaten radiologischen Beurteilung vor den versäumten Visiten zensiert.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Konsistenz der Ergebnisse von DFS und OS wurde in Subgruppen definiert über Demographie, Baseline-Charakteristika der Erkrankung und Stratifizierungsfaktoren untersucht. Zusammenfassungen des DFS, einschließlich des über ein proportionales Hazardmodell nach Cox bewerteten unstratifizierten HR und der Kaplan-Meier-Bewertungen des medianen DFS und medianen OS, wurden separat für jedes Level der Subgruppe erstellt und in einem Forest-Plot dargestellt (Lewis und Clarke 2001).</p> <p>Kaplan-Meier-Plots zu DFS und OS wurden ebenfalls für selektierte Subgruppen erstellt.</p> <p>Die zu beachtenden Subgruppen schlossen folgende ein, waren aber nicht auf sie beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographie (z. B. Alter bei Randomisierung, Geschlecht, Ethnizität, ethnische Zugehörigkeit),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Krankheitscharakteristika (z. B. Tumorhistologie, Ausmaß der Erkrankung [Stadium], ECOG-Performance-Status, positive regionale Lymphknoten, Rauchanamnese, Chemotherapieregime vor Randomisierung, Mutationsstatus des epidermalen Wachstumsfaktors [EGF, Epidermal growth factor]-Rezeptors [EGFR], Mutationsstatus der anaplastischen Lymphomkinase [ALK], EGFR/ALK-Mutationsstatus), • PD-L1-Expressionsstatus gemäß SP263 (z. B. TC \geq 50 %, TC \geq 1 %), • PD-L1-Expressionsstatus gemäß SP142 (z. B. TC3 oder IC3, TC2/3 oder IC2/3, TC1/2/3 oder IC1/2/3, TC0 und IC0). <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Daten der Atezolizumab-Serum-Konzentration (C_{\min} und C_{\max}) wurden tabellarisch geordnet und zusammengefasst. Die deskriptive Statistik umfasste Mittelwerte, Mediane, Wertebereiche und Standardabweichungen, falls zutreffend.</p> <p>Zusätzliche PK-Analysen wurden je nach Bedarf basierend auf der Verfügbarkeit der Daten durchgeführt.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Soweit nicht anderweitig spezifiziert, wurde die unten beschriebene Sicherheitsanalyse für die auswertbare Sicherheitspopulation durchgeführt.</p> <p>Die Exposition zur Studienmedikation wurde einschließlich der Behandlungsdauer, Anzahl der Dosen und Dosisintensität unter Nutzung deskriptiver Statistiken nur für den Atezolizumab-Arm zusammengefasst.</p> <p>Die wortgetreue Beschreibung der UE wurde an die Thesaurus-Terminologie des MedDRA angepasst und entsprechend des NCI CTCAE, Version 4.0 eingestuft. Unter der Behandlung aufgetretene UE (definiert als Ereignisse, die während oder nach der ersten Atezolizumab-Dosis auftraten, oder, für Patienten im BSC-Arm, nach dem Datum der Randomisierung) wurden nach zugeordnetem Begriff, dazugehörigem Thesaurus-Level, NCI CTCAE-Grad und Behandlungsarm zusammengefasst. Zusätzlich wurden häufige UE (definiert als UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten), SUE, schwere UE (Grade 3, 4 oder 5), AESI, immunvermittelte UE und UE, die zum Absetzen oder zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, entsprechend zusammengefasst. Mehrfaches Auftreten desselben Ereignisses wurde einmalig mit dem höchsten Schweregrad gewertet.</p> <p>Zusammenfassungen der behandlungsbedingten SUE, behandlungsbedingten AESI und aller Auflistungen von UE enthalten alle Ereignisse, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Sicherheitszusammenfassungen aller anderen UE schließen behandlungsbedingte UE bis zum Clinical cutoff date (CCOD) ein.</p> <p>Die im Behandlungszeitraum und im Verlauf der Nachbeobachtung nach dem Absetzen der Behandlung gemeldeten Todesfälle und deren Ursachen wurden nach Behandlungsarmen zusammengefasst dargestellt.</p> <p>Laborparameter wurden entsprechend NCI CTCAE, Version 4.0 klassifiziert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laborparameter mit Werten außerhalb des Normbereichs wurden zusammengefasst. Zusätzlich wurden selektierte Laborparameter nach Behandlungsarm und Grad zusammengefasst.</p> <p>Änderungen in bestimmten Vitalparametern im Vergleich zum Ausgangswert wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb der Tabelle
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>In der Rekrutierungsphase wurden 1.600 erwachsene Patienten mit NSCLC auf Eignung zum Studieneinschluss untersucht und 1.280 Patienten in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 320 Patienten wurden durch das Screening zu Beginn der Rekrutierungsphase ausgeschlossen. Von den in die Studie eingeschlossenen 1.280 Patienten erhielten 1.269 Patienten ein cisplatinbasiertes Chemotherapieregime, entsprechend der Entscheidung durch Prüfarzte (Cisplatin plus entweder Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed).</p> <p>Die Randomisierungsphase begann, nachdem die Patienten ihre adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie (bis zu vier Zyklen) abgeschlossen hatten und die für die Randomisierung geltenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Zwischen Studieneinschluss und Randomisierungen kam es in 275 Fällen zu einem Studienabbruch. Die häufigsten Gründe hierfür waren ein Widerruf des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie und die Tumorprogression.</p> <p>In der Randomisierungsphase wurden 1.005 Patienten in insgesamt 204 Studienzentren verteilt auf 21 Ländern randomisiert. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab- (n = 507) bzw. den Kontrollarm (n = 498), stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expressionsstatus. Der PD-L1-Test SP142 wurde für die Stratifikation nach PD-L1-Expressionsstatus verwendet. Um der Entwicklung der Anwendung der PD-L1-Tests und der Evidenzlage zu entsprechen, wurde im Verlauf der Studie der PD-L1-Test SP263 aufgenommen und die Analyse der Endpunkte basierend auf SP263 geplant. Der Wechsel in den Atezolizumab-Arm war nicht erlaubt. Der erste Patient wurde am 26. Februar 2016 randomisiert und der letzte Patient am 16. Januar 2019.</p> <p>Insgesamt wurden 990 Patienten mit der Studienmedikation behandelt, jeweils 495 Patienten im Atezolizumab-Arm und im Kontrollarm. Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten Atezolizumab für insgesamt 16 Zyklen. Patienten im Kontrollarm erhielten während der Randomisierungsphase außer 16 Visiten keine weitere Behandlung und wurden beginnend an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für ein Jahr kontinuierlich beobachtet (Beobachtungsphase), gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																													
		<p>ITT-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungsarm</th> <th>a) c)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSC</td> <td>498</td> <td>495</td> <td>495</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>507</td> <td>495</td> <td>495</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zulassungspopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungsarm</th> <th>a) c)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSC</td> <td>103</td> <td>101</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>106</td> <td>104</td> <td>104</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population	BSC	498	495	495	Atezolizumab	507	495	495	Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population	BSC	103	101	101	Atezolizumab	106	104	104																					
Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population																																												
BSC	498	495	495																																												
Atezolizumab	507	495	495																																												
Behandlungsarm	a) c)	b)	Safety-Population																																												
BSC	103	101	101																																												
Atezolizumab	106	104	104																																												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Behandlungsabbruch</u></p> <p>ITT-Population</p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 hatten in der auswertbaren Sicherheitspopulation 35 % der Patienten die Behandlung im Atezolizumab-Arm abgebrochen, am häufigsten aufgrund von UE (54 %). Im BSC-Arm hatten 25 % der Patienten die Behandlung abgebrochen (Beobachtungsphase), hauptsächlich aufgrund von Krankheitsrückfällen (74 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch in beiden Studienarmen war Krankheitsrückfall im Atezolizumab-Arm (32 %) und Widerruf des Patienten im BSC-Arm (15 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 21.01.2021</th> <th>BSC N = 495</th> <th>Atezolizumab N = 495</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mind. eine Studienbehandlung erhalten</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>495 (100,0 %)</td> <td>495 (100,0 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Behandlungsstatus</td> </tr> <tr> <td>Beendet</td> <td>373 (75,4 %)</td> <td>323 (65,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsabbruch</td> <td>122 (24,6 %)</td> <td>172 (34,7 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gründe für Behandlungsabbruch</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N = 122</td> <td>N = 172</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>5 (4,1 %)</td> <td>92 (53,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsrückfall</td> <td>90 (73,8 %)</td> <td>55 (32,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>1 (0,8 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>2 (1,6 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung Prüferärzte</td> <td>3 (2,5 %)</td> <td>1 (0,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>3 (2,5 %)</td> <td>2 (1,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Widerruf des Patienten</td> <td>18 (14,8 %)</td> <td>22 (12,8 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 495	Atezolizumab N = 495	Mind. eine Studienbehandlung erhalten			Ja	495 (100,0 %)	495 (100,0 %)	Behandlungsstatus			Beendet	373 (75,4 %)	323 (65,3 %)	Behandlungsabbruch	122 (24,6 %)	172 (34,7 %)	Gründe für Behandlungsabbruch				N = 122	N = 172	UE	5 (4,1 %)	92 (53,5 %)	Krankheitsrückfall	90 (73,8 %)	55 (32,0 %)	Lost to Follow-up	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	Andere	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	Entscheidung Prüferärzte	3 (2,5 %)	1 (0,6 %)	Protokollverletzung	3 (2,5 %)	2 (1,2 %)	Widerruf des Patienten	18 (14,8 %)	22 (12,8 %)
Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 495	Atezolizumab N = 495																																													
Mind. eine Studienbehandlung erhalten																																															
Ja	495 (100,0 %)	495 (100,0 %)																																													
Behandlungsstatus																																															
Beendet	373 (75,4 %)	323 (65,3 %)																																													
Behandlungsabbruch	122 (24,6 %)	172 (34,7 %)																																													
Gründe für Behandlungsabbruch																																															
	N = 122	N = 172																																													
UE	5 (4,1 %)	92 (53,5 %)																																													
Krankheitsrückfall	90 (73,8 %)	55 (32,0 %)																																													
Lost to Follow-up	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)																																													
Andere	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)																																													
Entscheidung Prüferärzte	3 (2,5 %)	1 (0,6 %)																																													
Protokollverletzung	3 (2,5 %)	2 (1,2 %)																																													
Widerruf des Patienten	18 (14,8 %)	22 (12,8 %)																																													

Zulassungspopulation-SAF		
<p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 hatten in der Zulassungspopulation-SAF 26 % der Patienten die Behandlung im Atezolizumab-Arm abgebrochen, am häufigsten aufgrund von UE (74 %). Im BSC-Arm hatten 27 % der Patienten die Behandlung abgebrochen (Beobachtungsphase), hauptsächlich aufgrund von Krankheitsrückfällen (85 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Behandlung in beiden Armen war der Widerruf der Einwilligung des Patienten (19 % im Atezolizumab-Arm und 7 % im BSC-Arm).</p>		
Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 101	Atezolizumab N = 104
Mind. eine Studienbehandlung erhalten		
Ja	101 (100,0 %)	104 (100,0 %)
Behandlungsstatus		
Beendet	74 (73,3 %)	77 (74,0 %)
Behandlungsabbruch	27 (26,7 %)	27 (26,0 %)
Gründe für Behandlungsabbruch		
	N =27	N = 27
UE	1 (3,7 %)	20 (74,1 %)
Krankheitsrückfall	23 (85,2 %)	2 (7,4 %)
Protokollverletzung	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)
Widerruf des Patienten	2 (7,4 %)	5 (18,5 %)
<p>Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 18.04.2022 hatten in der Zulassungspopulation-SAF 26 % der Patienten die Behandlung im Atezolizumab-Arm abgebrochen, am häufigsten aufgrund von UE (74 %). Im BSC-Arm hatten 27 % der Patienten die Behandlung abgebrochen (Beobachtungsphase), hauptsächlich aufgrund von Krankheitsrückfällen (85 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Behandlung in beiden Armen war der Widerruf der Einwilligung des Patienten (19 % im Atezolizumab-Arm und 7 % im BSC-Arm).</p>		
Studie IMpower010 18.04.2022	BSC N = 101	Atezolizumab N = 104
Mind. eine Studienbehandlung erhalten		
Ja	101 (100,0 %)	104 (100,0 %)
Behandlungsstatus		
Beendet	74 (73,3 %)	77 (74,0 %)
Behandlungsabbruch	27 (26,7 %)	27 (26,0 %)
Gründe für Behandlungsabbruch		
	N =27	N = 27
UE	1 (3,7 %)	20 (74,1 %)
Krankheitsrückfall	23 (85,2 %)	2 (7,4 %)
Protokollverletzung	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)
Widerruf des Patienten	2 (7,4 %)	5 (18,5 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																									
		<p>Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 26.01.2024 hatten in der Zulassungspopulation-SAF 26 % der Patienten die Behandlung im Atezolizumab-Arm abgebrochen, am häufigsten aufgrund von UE (74 %). Im BSC-Arm hatten 27 % der Patienten die Behandlung abgebrochen (Beobachtungsphase), hauptsächlich aufgrund von Krankheitsrückfällen (85 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Behandlung in beiden Armen war der Widerruf der Einwilligung des Patienten (19 % im Atezolizumab-Arm und 7 % im BSC-Arm).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Studie IMpower010</u> <u>26.01.2024</u></th> <th><u>BSC</u> <u>N = 101</u></th> <th><u>Atezolizumab</u> <u>N = 104</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><u>Mind. eine Studienbehandlung erhalten</u></td> </tr> <tr> <td><u>Ja</u></td> <td><u>101 (100,0 %)</u></td> <td><u>104 (100,0 %)</u></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><u>Behandlungsstatus</u></td> </tr> <tr> <td><u>Beendet</u></td> <td><u>74 (73,3 %)</u></td> <td><u>77 (74,0 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>Behandlungsabbruch</u></td> <td><u>27 (26,7 %)</u></td> <td><u>27 (26,0 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>Gründe für Behandlungsabbruch</u></td> <td><u>N = 27</u></td> <td><u>N = 27</u></td> </tr> <tr> <td><u>UE</u></td> <td><u>1 (3,7 %)</u></td> <td><u>20 (74,1 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>Krankheitsrückfall</u></td> <td><u>23 (85,2 %)</u></td> <td><u>2 (7,4 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>Protokollverletzung</u></td> <td><u>1 (3,7 %)</u></td> <td><u>0 (0,0 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>Widerruf des Patienten</u></td> <td><u>2 (7,4 %)</u></td> <td><u>5 (18,5 %)</u></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Studienabbruch</u> <u>ITT-Population</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 war der Anteil an Patienten, welche die Studie abbrachen, ähnlich zwischen beiden Studienarmen der ITT-Population (Atezolizumab 24 % vs. BSC 26 %). Die Gründe waren zwischen den Armen gleich verteilt, der häufigste Grund war Tod (75 % unter Atezolizumab bzw. 69 % unter BSC), gefolgt vom Widerruf der Einwilligung des Patienten (Atezolizumab 22 % bzw. BSC 25 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Studie IMpower010</u> <u>21.01.2021</u></th> <th><u>BSC</u> <u>N = 498</u></th> <th><u>Atezolizumab</u> <u>N = 507</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>495 (99,4 %)</td> <td>495 (97,6 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>371 (74,5 %)</td> <td>386 (76,1 %)</td> </tr> <tr> <td> Lebend: in Follow-Up</td> <td>371 (74,5 %)</td> <td>386 (76,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>127 (25,5 %)</td> <td>121 (23,9 %)</td> </tr> <tr> <td><u>Studienabbruch</u></td> <td><u>N = 127</u></td> <td><u>N = 121</u></td> </tr> <tr> <td> Verstorben</td> <td>88 (69,3 %)</td> <td>91 (75,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Krankheitsrückfall</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>1 (0,8 %)</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Studie IMpower010</u> <u>26.01.2024</u>	<u>BSC</u> <u>N = 101</u>	<u>Atezolizumab</u> <u>N = 104</u>	<u>Mind. eine Studienbehandlung erhalten</u>			<u>Ja</u>	<u>101 (100,0 %)</u>	<u>104 (100,0 %)</u>	<u>Behandlungsstatus</u>			<u>Beendet</u>	<u>74 (73,3 %)</u>	<u>77 (74,0 %)</u>	<u>Behandlungsabbruch</u>	<u>27 (26,7 %)</u>	<u>27 (26,0 %)</u>	<u>Gründe für Behandlungsabbruch</u>	<u>N = 27</u>	<u>N = 27</u>	<u>UE</u>	<u>1 (3,7 %)</u>	<u>20 (74,1 %)</u>	<u>Krankheitsrückfall</u>	<u>23 (85,2 %)</u>	<u>2 (7,4 %)</u>	<u>Protokollverletzung</u>	<u>1 (3,7 %)</u>	<u>0 (0,0 %)</u>	<u>Widerruf des Patienten</u>	<u>2 (7,4 %)</u>	<u>5 (18,5 %)</u>	<u>Studie IMpower010</u> <u>21.01.2021</u>	<u>BSC</u> <u>N = 498</u>	<u>Atezolizumab</u> <u>N = 507</u>	Behandelt	495 (99,4 %)	495 (97,6 %)	On-study Status	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)	Lebend: in Follow-Up	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)	Studienabbruch	127 (25,5 %)	121 (23,9 %)	<u>Studienabbruch</u>	<u>N = 127</u>	<u>N = 121</u>	Verstorben	88 (69,3 %)	91 (75,2 %)	Krankheitsrückfall	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)
<u>Studie IMpower010</u> <u>26.01.2024</u>	<u>BSC</u> <u>N = 101</u>	<u>Atezolizumab</u> <u>N = 104</u>																																																									
<u>Mind. eine Studienbehandlung erhalten</u>																																																											
<u>Ja</u>	<u>101 (100,0 %)</u>	<u>104 (100,0 %)</u>																																																									
<u>Behandlungsstatus</u>																																																											
<u>Beendet</u>	<u>74 (73,3 %)</u>	<u>77 (74,0 %)</u>																																																									
<u>Behandlungsabbruch</u>	<u>27 (26,7 %)</u>	<u>27 (26,0 %)</u>																																																									
<u>Gründe für Behandlungsabbruch</u>	<u>N = 27</u>	<u>N = 27</u>																																																									
<u>UE</u>	<u>1 (3,7 %)</u>	<u>20 (74,1 %)</u>																																																									
<u>Krankheitsrückfall</u>	<u>23 (85,2 %)</u>	<u>2 (7,4 %)</u>																																																									
<u>Protokollverletzung</u>	<u>1 (3,7 %)</u>	<u>0 (0,0 %)</u>																																																									
<u>Widerruf des Patienten</u>	<u>2 (7,4 %)</u>	<u>5 (18,5 %)</u>																																																									
<u>Studie IMpower010</u> <u>21.01.2021</u>	<u>BSC</u> <u>N = 498</u>	<u>Atezolizumab</u> <u>N = 507</u>																																																									
Behandelt	495 (99,4 %)	495 (97,6 %)																																																									
On-study Status	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)																																																									
Lebend: in Follow-Up	371 (74,5 %)	386 (76,1 %)																																																									
Studienabbruch	127 (25,5 %)	121 (23,9 %)																																																									
<u>Studienabbruch</u>	<u>N = 127</u>	<u>N = 121</u>																																																									
Verstorben	88 (69,3 %)	91 (75,2 %)																																																									
Krankheitsrückfall	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)																																																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																											
		<table border="1"> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>4 (3,1 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung Prüferärzte</td> <td>3 (2,4 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>2 (1,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Widerruf des Patienten</td> <td>32 (25,2 %)</td> <td>27 (22,3 %)</td> </tr> </table>	Lost to Follow-up	4 (3,1 %)	0 (0,0 %)	Entscheidung Prüferärzte	3 (2,4 %)	0 (0,0 %)	Protokollverletzung	0 (0,0 %)	2 (1,7 %)	Widerruf des Patienten	32 (25,2 %)	27 (22,3 %)																																															
Lost to Follow-up	4 (3,1 %)	0 (0,0 %)																																																											
Entscheidung Prüferärzte	3 (2,4 %)	0 (0,0 %)																																																											
Protokollverletzung	0 (0,0 %)	2 (1,7 %)																																																											
Widerruf des Patienten	32 (25,2 %)	27 (22,3 %)																																																											
		<p>Zulassungspopulation</p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 21.01.2021 hatten in der Zulassungspopulation 14 % im Atezolizumab-Arm und 29 % im BSC-Arm die Studie abgebrochen. In beiden Armen war der häufigste Grund der Tod (Atezolizumab 67 % bzw. BSC 80 %), gefolgt vom Widerruf der Einwilligung des Patienten (Atezolizumab 33 % bzw. BSC 17 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 21.01.2021</th> <th>BSC N = 103</th> <th>Atezolizumab N = 106</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>101 (98,1 %)</td> <td>104 (98,1 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>73 (70,9 %)</td> <td>91 (85,8 %)</td> </tr> <tr> <td> Lebend: in Follow-Up</td> <td>73 (70,9 %)</td> <td>91 (85,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>30 (29,1 %)</td> <td>15 (14,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Studienabbruch</td> <td> N = 30</td> <td> N = 15</td> </tr> <tr> <td> Verstorben</td> <td>24 (80,0 %)</td> <td>10 (66,7 %)</td> </tr> <tr> <td> Entscheidung Prüferärzte</td> <td>1 (3,3 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Widerruf des Patienten</td> <td>5 (16,7 %)</td> <td>5 (33,3 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.04.2022 hatten in der Zulassungspopulation 21 % im Atezolizumab-Arm und 37 % im BSC-Arm die Studie abgebrochen. In beiden Armen war der häufigste Grund der Tod (Atezolizumab 68 % bzw. BSC 79 %), gefolgt vom Widerruf der Einwilligung der Patienten (Atezolizumab 27 % bzw. BSC 18 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 18.04.2022</th> <th>BSC N = 103</th> <th>Atezolizumab N = 106</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>101 (98,1 %)</td> <td>104 (98,1 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>65 (63,1 %)</td> <td>84 (79,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Lebend: in Follow-Up</td> <td>65 (63,1 %)</td> <td>84 (79,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>38 (36,9 %)</td> <td>22 (20,8 %)</td> </tr> <tr> <td> Studienabbruch</td> <td> N = 38</td> <td> N = 22</td> </tr> <tr> <td> Verstorben</td> <td>30 (78,9 %)</td> <td>15 (68,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Lost to Follow-up</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>1 (4,5 %)</td> </tr> <tr> <td> Entscheidung Prüferärzte</td> <td>1 (2,6 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Widerruf des Patienten</td> <td>7 (18,4 %)</td> <td>6 (27,3 %)</td> </tr> </tbody> </table>			Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106	Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)	On-study Status	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)	Lebend: in Follow-Up	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)	Studienabbruch	30 (29,1 %)	15 (14,2 %)	Studienabbruch	N = 30	N = 15	Verstorben	24 (80,0 %)	10 (66,7 %)	Entscheidung Prüferärzte	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	Widerruf des Patienten	5 (16,7 %)	5 (33,3 %)	Studie IMpower010 18.04.2022	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106	Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)	On-study Status	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)	Lebend: in Follow-Up	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)	Studienabbruch	38 (36,9 %)	22 (20,8 %)	Studienabbruch	N = 38	N = 22	Verstorben	30 (78,9 %)	15 (68,2 %)	Lost to Follow-up	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	Entscheidung Prüferärzte	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)	Widerruf des Patienten	7 (18,4 %)	6 (27,3 %)
Studie IMpower010 21.01.2021	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106																																																											
Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)																																																											
On-study Status	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)																																																											
Lebend: in Follow-Up	73 (70,9 %)	91 (85,8 %)																																																											
Studienabbruch	30 (29,1 %)	15 (14,2 %)																																																											
Studienabbruch	N = 30	N = 15																																																											
Verstorben	24 (80,0 %)	10 (66,7 %)																																																											
Entscheidung Prüferärzte	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)																																																											
Widerruf des Patienten	5 (16,7 %)	5 (33,3 %)																																																											
Studie IMpower010 18.04.2022	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106																																																											
Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)																																																											
On-study Status	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)																																																											
Lebend: in Follow-Up	65 (63,1 %)	84 (79,2 %)																																																											
Studienabbruch	38 (36,9 %)	22 (20,8 %)																																																											
Studienabbruch	N = 38	N = 22																																																											
Verstorben	30 (78,9 %)	15 (68,2 %)																																																											
Lost to Follow-up	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)																																																											
Entscheidung Prüferärzte	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)																																																											
Widerruf des Patienten	7 (18,4 %)	6 (27,3 %)																																																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																														
		<p>Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 26.01.2024 hatten in der Zulassungspopulation 32,1 % im Atezolizumab-Arm und 49,5 % im BSC-Arm die Studie abgebrochen. In beiden Armen war der häufigste Grund der Tod (Atezolizumab 65 % bzw. BSC 80 %), gefolgt vom Widerruf der Einwilligung der Patienten (Atezolizumab 35 % bzw. BSC 16 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie IMpower010 26.01.2024</th> <th>BSC N = 103</th> <th>Atezolizumab N = 106</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>101 (98,1 %)</td> <td>104 (98,1 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>52 (50,5%)</td> <td>72 (67,9%)</td> </tr> <tr> <td> Lebend: in Follow-Up</td> <td>52 (50,5%)</td> <td>72 (67,9%)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>51 (49,5%)</td> <td>34 (32,1 %)</td> </tr> <tr> <td> Studienabbruch</td> <td>N = 51</td> <td>N = 34</td> </tr> <tr> <td> Verstorben</td> <td>41 (80,4 %)</td> <td>22 (64,7 %)</td> </tr> <tr> <td> Lost to Follow-up</td> <td>1 (2,0%)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Entscheidung Prüferärzte</td> <td>1 (2,0%)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td> Widerruf des Patient</td> <td>8 (15,7 %)</td> <td>12 (35,3 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IMpower010 26.01.2024	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106	Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)	On-study Status	52 (50,5%)	72 (67,9%)	Lebend: in Follow-Up	52 (50,5%)	72 (67,9%)	Studienabbruch	51 (49,5%)	34 (32,1 %)	Studienabbruch	N = 51	N = 34	Verstorben	41 (80,4 %)	22 (64,7 %)	Lost to Follow-up	1 (2,0%)	0 (0,0 %)	Entscheidung Prüferärzte	1 (2,0%)	0 (0,0 %)	Widerruf des Patient	8 (15,7 %)	12 (35,3 %)
Studie IMpower010 26.01.2024	BSC N = 103	Atezolizumab N = 106																														
Behandelt	101 (98,1 %)	104 (98,1 %)																														
On-study Status	52 (50,5%)	72 (67,9%)																														
Lebend: in Follow-Up	52 (50,5%)	72 (67,9%)																														
Studienabbruch	51 (49,5%)	34 (32,1 %)																														
Studienabbruch	N = 51	N = 34																														
Verstorben	41 (80,4 %)	22 (64,7 %)																														
Lost to Follow-up	1 (2,0%)	0 (0,0 %)																														
Entscheidung Prüferärzte	1 (2,0%)	0 (0,0 %)																														
Widerruf des Patient	8 (15,7 %)	12 (35,3 %)																														
14	Aufnahme / Rekrutierung																															
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendaten:</p> <p>Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 26. Februar 2016</p> <p>Aufnahme des letzten Patienten in die Studie: 16. Januar 2019</p> <p>Data-Cut-off: 21. Januar 2021 (Zulassungsdatenschnitt), 18. April 2022 (zweiter Datenschnitt) und 26. Januar 2024 (aktueller Datenschnitt)</p> <p><u>Beobachtungsdauer</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnittes vom 21. Januar 2021 betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung in der ITT-Population 32,2 Monate (Spanne 0-58,8 Monate) und war vergleichbar zwischen den Studienarmen. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Patienten-Subpopulation mit PD-L1-exprimierendem (TC \geq 1 %, SP263) NSCLC im Stadium II-IIIa und den Stadium II-IIIa-Populationen beobachtet. Für die Zulassungspopulation betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung 35,9 Monate (Spanne 0,1 – 54,6) für die Patienten im Atezolizumab-Arm und 33,9 Monate (Spanne 0,2 – 58,0) im BSC-Arm.</p> <p>Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 18. April 2022 betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung 49,53 Monate (Spanne 0,1 – 69,4 Monate) für die Patienten der Zulassungspopulation im Atezolizumab-Arm und 46,13 Monate (Spanne 0,2 – 72,8 Monate) im BSC-Arm.</p>																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 26. Januar 2024 betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung 68,86 Monate (Spanne 0,1 – 90,7 Monate) für die Patienten der Zulassungspopulation im Atezolizumab-Arm und 65,22 Monate (Spanne 0,2 – 92,3 Monate) im BSC-Arm.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend. Das Ende der Studie ist definiert als Zeitpunkt, an dem ungefähr 564 OS-Ereignisse (die benötigte Anzahl an Todesfällen für die finale OS-Analyse) in der ITT-Population aufgetreten sind, was nach ungefähr 121 Monaten erwartet wird, nachdem der erste Patient randomisiert wurde (März 2026).
a: nach CONSORT 2010.		
<p>ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; AEGT: Adverse event group term; AESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; AJCC: American joint committee on cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ANSM: französische Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; BICR: Blinded independent central review; BSA: Körperoberfläche; BSC: Best supportive care; CCOD: Clinical cutoff date; CD: cluster of differentiation; CRCL: Berechnete Creatine-Clearance; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CSR: klinischer Studienbericht; CT: Computertomographie; ctDNA: circulating tumor DNA; CTFG: Clinical Trials Facilitation Group; CTLA: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: elektronischer Prüfbogen; EGFR: epidermal growth factor-Rezeptor; FDA: Food and Drug Administration; FFPE: Formalin-fixiert in Paraffin eingebettet; FPI: Einschluss des ersten Patienten; GnRH: Gonadotropin-Freisetzungshormon; HbsAg: Hepatitis B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLH: hämophagozytische Lymphohistiozytose; HLT: High Level Terms; HR: Hazard Ratio; IB: Prüfärzte-Broschüre; IC: tumor-infiltrierende Immunzellen; iDCC: unabhängiges Datenkoordinierungszentrum; iDMC: unabhängiges Daten-Monitoringkomitee; IHC: Immunhistochemie; INR: International normalized ratio; ITT: Intention-to-treat; i. v.: intravenös; IxRS: interaktives Sprach/Web-Antwort-System; KI: Konfidenzintervall; MAS: Makrophagen-Aktivierungssyndrom; MLND: mediastinale Lymphknoten-Dissektion; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NGS: Next-Generation Sequenzierung; NSAIDs: Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD: Pharmakodynamik; PD-1: Programmed death-1; PD-L1: Programmed death ligand 1; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PK: Pharmakokinetik; q3w: alle drei Wochen; qRT-PCR: quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: statistischer Analyseplan; SIA: systemische Immunaktivierung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Standardversorgung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T3: Trijodthyronin; TC: Tumorzellen; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; TPS: Tumor proportion score; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for international cancer control; ULN: obere Normwertgrenze; US: Vereinigte Staaten; VHP: freiwilliges Harmonisierungsverfahren</p>		

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

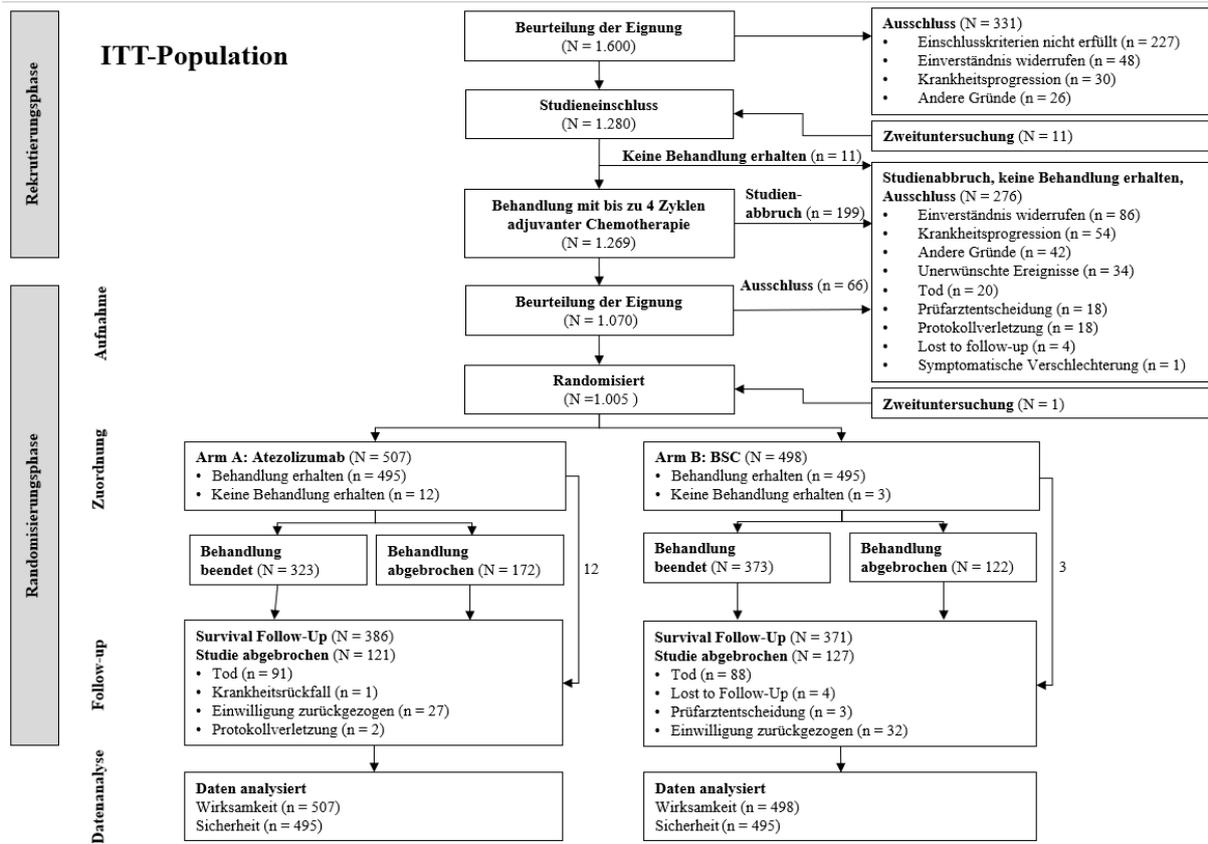


Abbildung 13: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, ITT-Population, Datenschnitt vom 21. Januar 2021

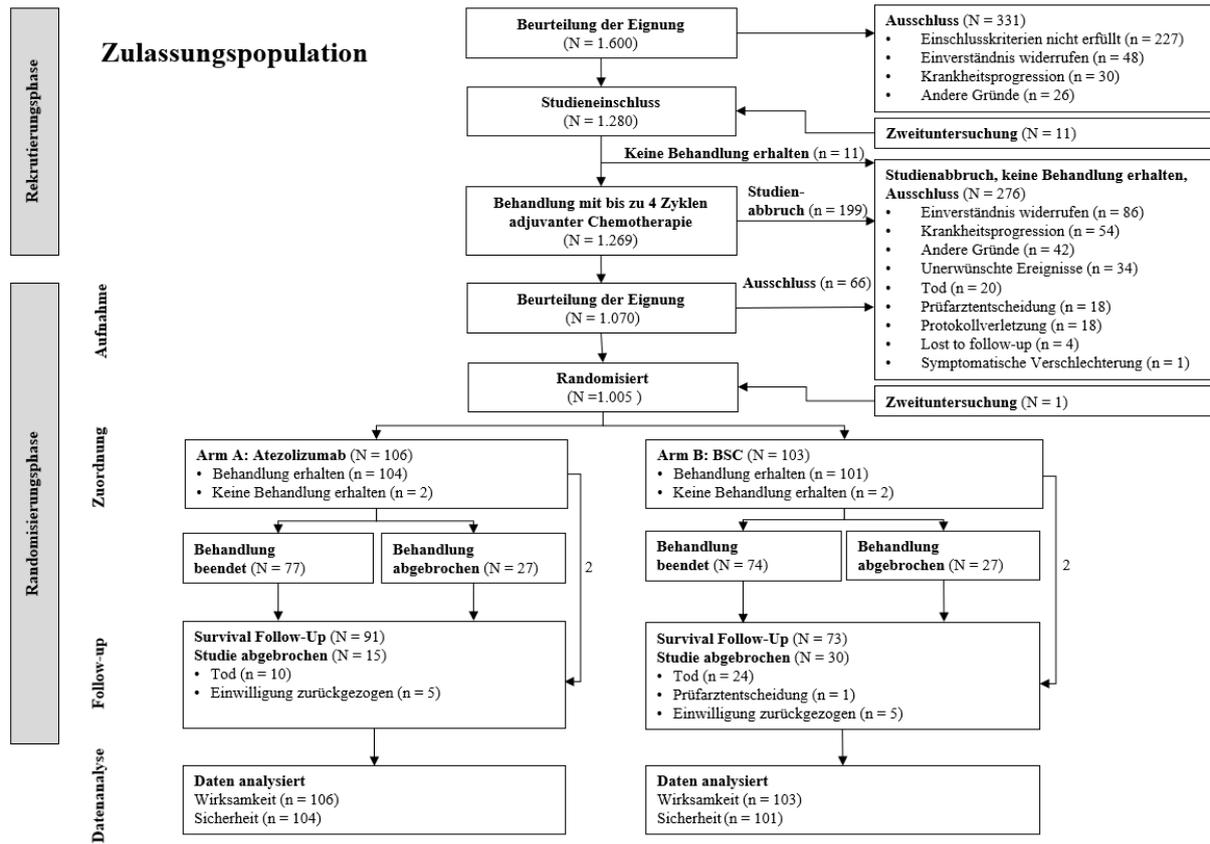


Abbildung 14: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, Zulassungsdatschnitt vom 21. Januar 2021

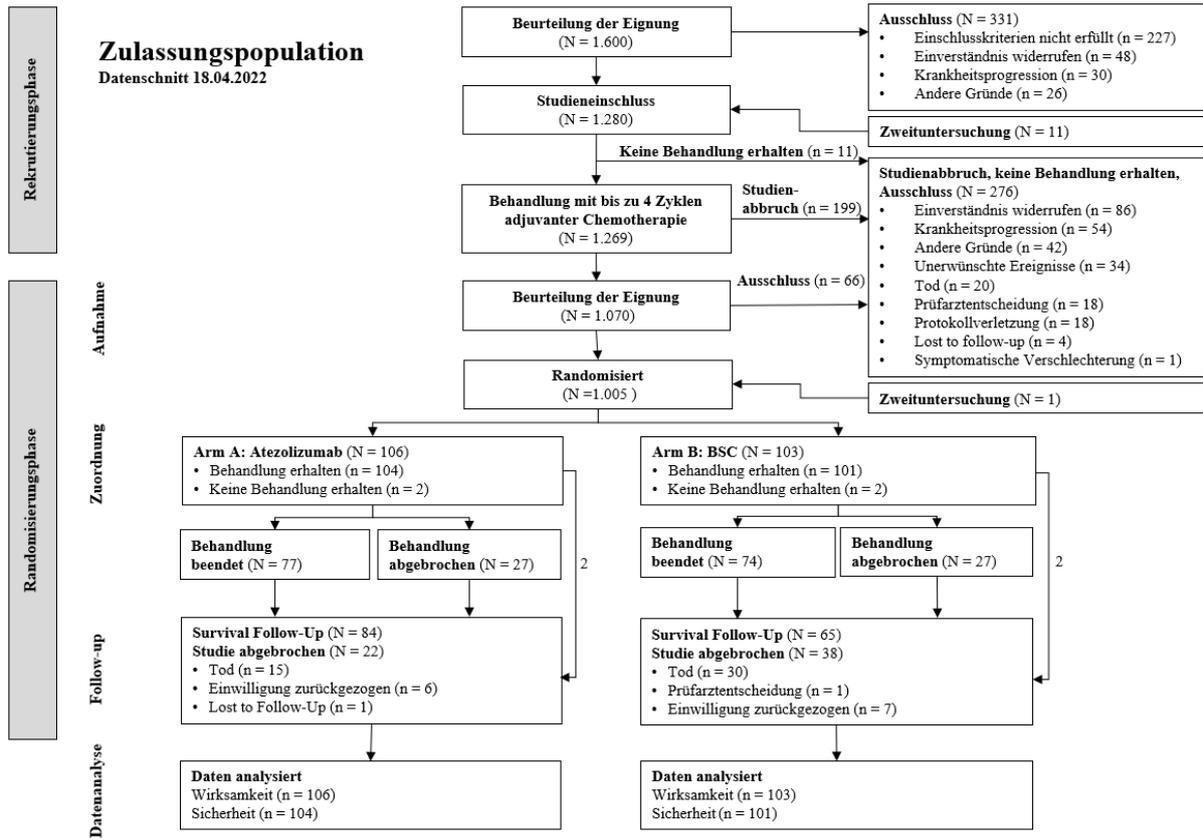


Abbildung 15: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022

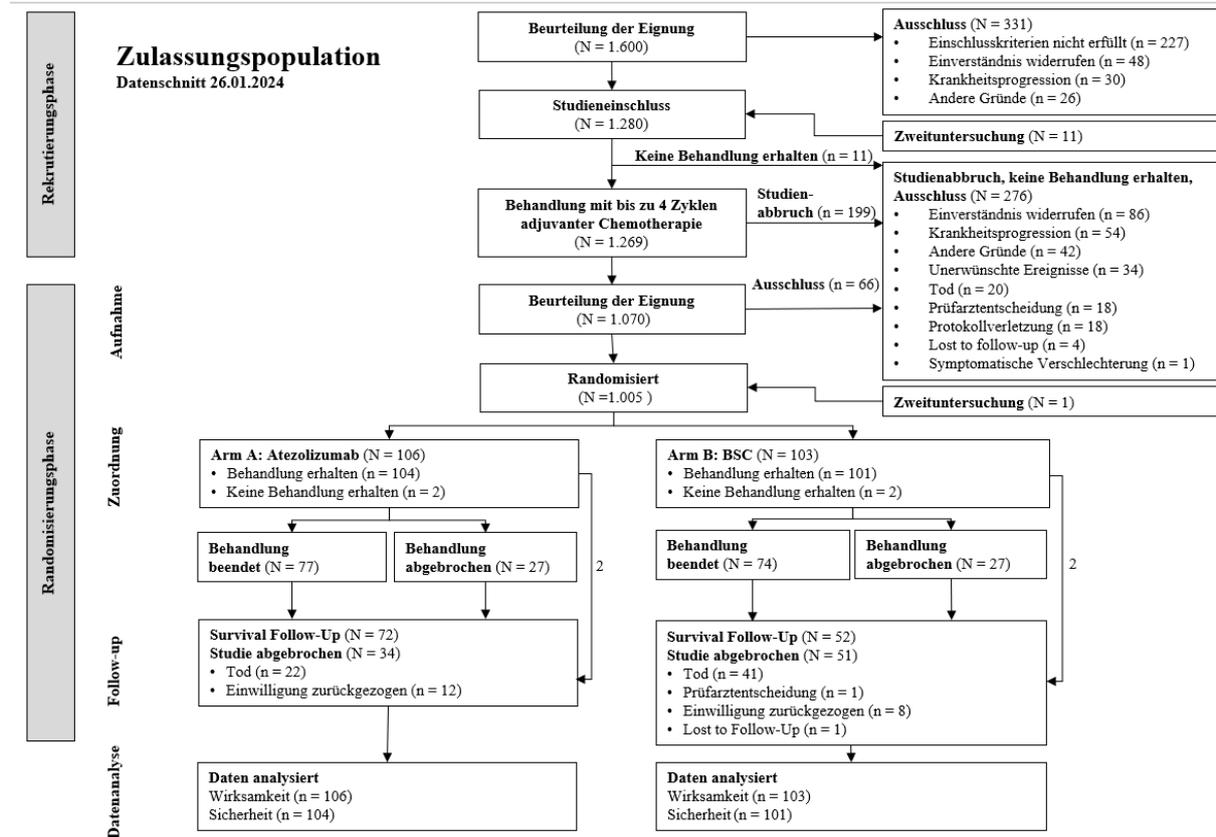


Abbildung 16: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie IMpower010, Zulassungspopulation, aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024

b. KEYNOTE 091

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 091 (übernommen aus (19))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine randomisierte, dreifach-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (T2a \geq 4 cm), Stadium II oder Stadium IIIA nach vollständiger Resektion. Das Krankheitsfreie Überleben durch Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo war primäres Studienziel der Studie KEYNOTE 091 und wurde durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt bewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, dreifach verblindete Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: - Pembrolizumab - Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 vom 02.12.2016:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Einschlusskriterien für die Chirurgie • Geänderte Anforderungen an die mediastinale Lymphknotendissektion <u>Amendment 2 vom 14.08.2018:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahl der Studie wurde aufgrund der Aktualisierung der Prävalenz von PD-L1 TPS \geq 50% NSCLC aktualisiert <u>Amendment 3 vom 15.06.2020:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Statistical Analysis Plans (SAP), einschließlich Hinzufügen einer Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)-Analyse bei jeder Interimanalyse
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 18 Jahre alt • Ein bestätigtes UICC-v7-Stadium IB mit T \geq 4 cm, II-IIIa eines NSCLC nach vollständiger chirurgischer Resektion (Lobektomie, Sleeve-Lobektomie, Bi-Lobektomie oder Pneumonektomie), wie im pathologischen Bericht dokumentiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer bewertbaren, bei der chirurgischen Resektion gewonnenen Tumorprobe für die PD-L1-Bewertung der Immunhistochemischen (IHC) Expression • Eine zentrale Bestätigung des PD-L1-Status durch EORTC • Eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie gemäß ICH/Good Clinical Practice (GCP) und den nationalen/lokalen Vorschriften • Keine Evidenz einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED) bei der klinischen Untersuchung sowie der radiologischen Baseline-Untersuchung, wie von der kontrastverstärkten Computertomografie (CT) von Brust und Oberbauch, der CT/Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns sowie der klinischen Untersuchung festgestellt wurde, binnen 12 Wochen vor dem Randomisierungsdatum • ECOG-Leistungsstatus (Performance Status, PS) von 0 oder 1 • Angemessene Organfunktion innerhalb von 10 Tagen nach Behandlungsbeginn • Eine adjuvante Chemotherapie ist nicht obligatorisch, wird aber für Patient:innen im Stadium IB ($T \geq 4$ cm) erwogen und für die Stadien II und IIIA dringend empfohlen und wird gemäß den nationalen und lokalen Leitlinien durchgeführt. Patient:innen, die mehr als 4 Zyklen einer adjuvanten Therapie erhalten haben, sind nicht teilnahmeberechtigt <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige oder geplante neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie und/oder neoadjuvante Chemotherapie für das aktuelle Malignom ist nicht zulässig • Vorherige Behandlung mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1/2, Anti-CD137, CTLA-4-Modulatoren oder anderen immunmodulierenden Wirkstoffen ist nicht zulässig • Patient:innen, die innerhalb von 30 Tagen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation einen Lebendimpfstoff erhalten haben, sind nicht teilnahmeberechtigt • Derzeitige Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie, die Behandlung mit einem Prüfpräparat oder Verwendung eines Prüfgeräts innerhalb von 4 Wochen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation sind nicht zulässig • Bekannte Anamnese des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) • Bekannte aktive Hepatitis B oder Hepatitis C • Chronische Einnahme von Immunsuppressiva und/oder systemischen Kortikosteroiden oder jeglicher Einsatz innerhalb 3 Tagen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung ODER einer (nicht infektiösen) Pneumonitis, die die Behandlung mit oralen oder i. v. Steroiden erforderte (außer chronisch obstruktive Lungenerkrankung [Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD]-Exazerbation), oder eine aktuelle Pneumonitis • Aktive Autoimmunerkrankung, die in den vergangenen 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat, d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten. Jegliche Ersatztherapie, wie z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz, etc., gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig. Patient:innen mit Hyperthyreose oder Hypothyreose, die jedoch auf Hormonersatz stabil sind, sind ebenfalls teilnahmeberechtigt • Keine Vorgeschichte einer hämatologischen oder primären soliden Tumorerkrankung, außer diese ist seit mindestens 5 Jahren in Remission. Ein pT1-2-Prostatakarzinom-Gleason-Score < 6, oberflächlicher Blasenkrebs, nicht melanomatöser Hautkrebs oder In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses sind zulässig • Vorherige allogene Gewebe-/Feststofftransplantation • Aktive Infektion, die eine Therapie erfordert • Operations- oder chemotherapiebedingte Toxizitäten, mit Ausnahme von Alopezie, Müdigkeit, Neuropathie und Appetitlosigkeit/Übelkeit • Vorliegen schwerer Komorbiditäten, die nach Ansicht des/der Prüfarztes/Prüfärztin die Teilnahme an der Studie und/oder die Verabreichung der Studienmedikation behindern könnten • Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen beim Screening, innerhalb von 72 Stunden nach Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation, einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorweisen • Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, während der gesamten Studie, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach Erhalt der letzten Infusion der Studienmedikation, zwei adäquate Verhütungsmethoden anzuwenden • Männliche Patienten in einer Partnerschaft mit einer weiblichen Person im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, während der gesamten Studie, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach Erhalt der letzten Infusion der Studienmedikation, zwei adäquate Verhütungsmethoden anzuwenden. Männliche Patienten mit schwangeren Partnerinnen müssen sich verpflichten, ein Kondom zu verwenden; für die schwangere Partnerin ist keine zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung erforderlich • Stillende Patientinnen müssen das Stillen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation und bis 120 Tage nach der letzten Studienbehandlung einstellen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten, müssen innerhalb von 12 Wochen nach der Operation randomisiert und mit Pembrolizumab/Placebo behandelt werden. Patient:innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, müssen mit der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 12 Wochen nach der Operation beginnen. Patient:innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, müssen mindestens 3 Wochen, aber nicht mehr als 12 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie (Tag 1 des letzten Zyklus) randomisiert und mit Pembrolizumab/Placebo behandelt werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 182 Zentren in 29 Ländern durchgeführt (diejenigen Studienzentren, bei denen mindestens ein:e Patient:in in die ITT-Studienpopulation randomisiert wurde; insgesamt 206 Studienzentren):</p> <p>Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Niederlande, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Slowenien, Spanien, Süd-Korea, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> - Interventions-Arm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität - Kontroll-Arm: Placebo i. v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfarzte) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre/Dual-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreies Überleben (Disease-free Survival, DFS) in der stark PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 50 %) • DFS in der Gesamtpopulation <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS in der PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 1 %) • OS in der Gesamtpopulation • OS in der stark PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 50 %) • OS in der PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 1 %) • Lung Cancer Specific Survival (LCSS) in der Gesamtpopulation • Sicherheit <p>Exploratorische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Pharmakokinetik von Pembrolizumab • Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Pembrolizumab

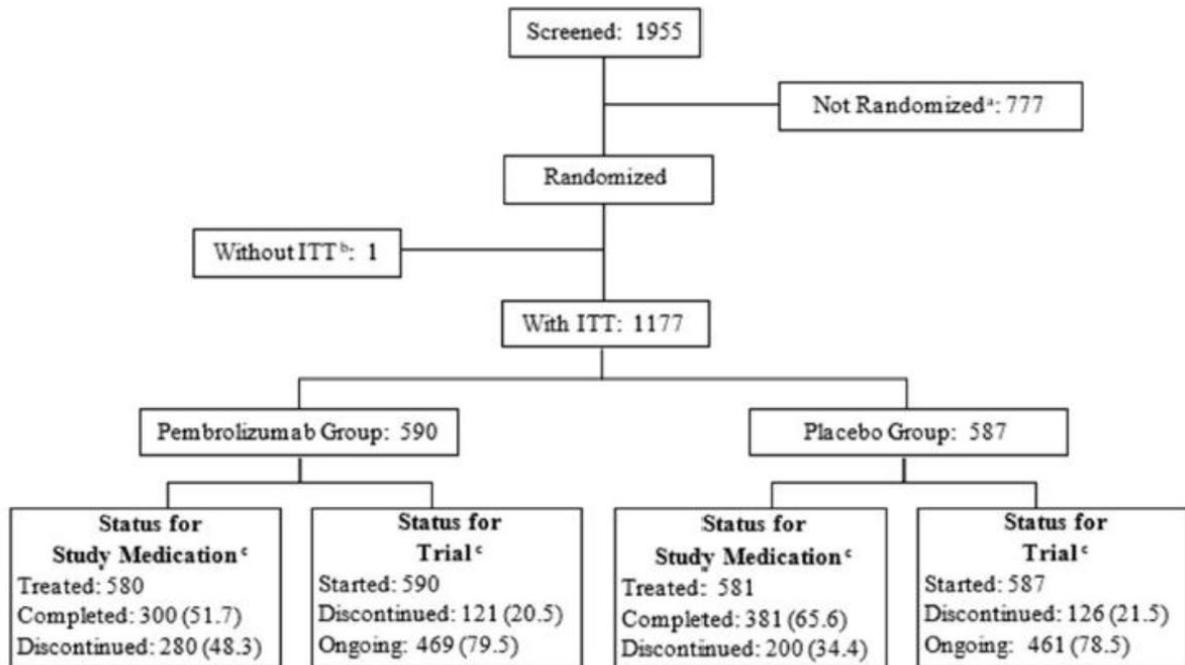
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie werden etwa 1.180 Patient:innen in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Pembrolizumab:Placebo) randomisiert. Die Fallzahl wurde basierend auf den primären/dual-primären Endpunkten bestimmt: DFS in der stark PD-L1-positiven Subgruppe und DFS in der Gesamtpopulation. Basierend auf einer geplanten Anzahl von ~551 Ereignissen bei der finalen Analyse, hat die Studie für das DFS eine Power von ~86 % bei einem Alpha = 1,25 % (einseitig) und ~92 % bei einem Alpha = 2,5 % (einseitig) in der Gesamtpopulation. Es wird erwartet, dass etwa 334 Patient:innen, die stark PD-L1-positiv sind, in der Studie sein müssen, um eine Power von ~90 % für das DFS bei einem Alpha = 1,25 % (einseitig) und ~94 % Power bei einem Alpha = 2,5 % (einseitig) bei der finalen DFS-Analyse zu erzielen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Alle Analysen zum primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben sind ereignisgetrieben. Der Zeitpunkt für die Interimanalysen 1 und 2 wurde durch die Anzahl der Ereignisse in der Studiensubpopulation der stark PD-L1-positiven Patient:innen (TPS \geq 50 %) bestimmt. Die finale Analyse für diesen Endpunkt (Interimanalyse 3) wird durchgeführt, wenn die angestrebte Anzahl an Ereignissen sowohl in der Studiensubpopulation der stark PD-L1-positiven Patient:innen (circa 141 Ereignisse) als auch in der Gesamtstudienpopulation (circa 551 Ereignisse) erreicht ist.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Web- (Interactive Web Response System, IWRS) oder Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System, IVRS) erfolgen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), adjuvante Chemotherapie (keine adjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie), PD-L1-Status (negativ [TPS < 1 %] vs. schwach positiv [TPS = 1-49 %] vs. stark positiv [TPS \geq 50 %]) und Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Asien vs. Rest der Welt) in einem Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme Pembrolizumab und Placebo.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über IVRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IVRS implementiert.
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?	<p>a) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Die Studie KN091 ist eine Dreifachblindstudie gemäß dem CDISC Clinical Research Glossary Version 8.0. Die Patient:innen, die Prüfärzte und Prüfärztinnen sowie das Studienteam vor Ort, mit Ausnahme von einem/einer Apotheker/-in für die Behandlungszuweisung, und das Studienteam in der EORTC-Zentrale bleiben hinsichtlich der Behandlungszuweisung bis zur Datenbanksperre für die finale Analyse der primären/dual-primären Endpunkte verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das eingesetzte Placebo besteht aus normaler Kochsalzlösung und wird von einem/einer örtlichen Apotheker/-in zubereitet, dosiert und in der gleichen Weise wie die Studienmedikation verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst. Die Teilnehmer werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen. Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.</p> <p>Das Krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben werden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren (Tumorstadium [IB vs. II vs. IIIA], PD-L1-Status [$< 1\%$ vs. $1-49\%$ vs. $\geq 50\%$], adjuvante Chemotherapie [ja vs. nein] und Region [Westeuropa vs. Osteuropa vs. Asien vs. Rest der Welt]) sowie den zusätzlichen Faktoren bei Studienbeginn (Histologie [plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial] und Raucherstatus [Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen]).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Krankheitsschwere (ECOG-PS 0 vs. 1) • Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Asien vs. Rest der Welt) • Tumorstadium nach UICC-Klassifikation 7 (IB vs. II vs. IIIA) • Adjuvante Chemotherapie (nein vs. ja) • PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] $< 1\%$ vs. $1-49\%$ vs. $\geq 50\%$) • Geografische Region (EU vs. nicht-EU) • Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) • EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt) • Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen) • Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pembrolizumab vs. Placebo a) 590 vs. 588 b) 580 vs. 581 c) 590 vs. 587
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der/des ersten Patientin/en: 10. November 2015 Letzte Visite der/des letzten Patientin/en: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010. Quelle: Übernommen aus : (19)		

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



Abbreviations: ITT=intention-to-treat

^a Reasons for not randomized (ie, screen failure) are in [Table 14.1-4]

^b One participant was randomized due to an administrative error; this participant was not included in the ITT population [Sec. 10.3.1].

^c Reasons for study medication discontinuation and trial discontinuation are in [Table 10-1].

Database Cutoff Date: 20SEP2021

Abbildung 17: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 091 (19)

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.

c. IMpower010

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower010

Studie: **IMpower010 (GO29527)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Klinischer Studienbericht</p> <p>Clinical Study Report Study GO29527, (IMpower010). A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 1106726. Stand: 11.05.2021; 2021.</p>	CSR
<p>Update Clinical Study Report: Study GO29527 (IMpower010). A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer. Report No. 129498: Stand: 13.06.2024; 2024.</p>	Update CSR
<p>Statistischer Analyseplan</p> <p>Statistical Analysis Plan. A Phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-III A non-Small Cell Lung Cancer. Protocol number: GO29527; Version number 1; Juni 2020</p>	SAP
<p>Studienprotokoll</p> <p>Protocol. A Phase III, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB-III A non-Small Cell Lung Cancer. Protocol number: GO29527; Version number 10; Februar 2022</p>	CTP

<p>Volltextpublikation & Erratum</p> <p>Felip E, Altorki N, Zhou C, Csöszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet</i>; 398(10308):1344–57, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.</p> <p>Felip E, Altorki N, Zhou C, Csöszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Erratum: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet</i>; 398(10312):1686, 2021. doi: 10.1016/S0140-</p>	Felip et al. 2021
---	-------------------

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie IMpower010 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response System (IxRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response System (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Ein Cross over vom Arm Beobachtendes Abwarten zum Atezolizumab-Arm war nicht erlaubt. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde unter Verwendung des Interactive Web/Voice Response System (IxRS) durchgeführt. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das webbasierte zentrale Randomisierungssystem bis zur Zuteilung der 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:in:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower010 wurde im offenen Design durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower010 wurde im offenen Design durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein Interactive Web/Voice Response System (IxRS). Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab-Arm und den Arm Beobachtendes Abwarten.

Für diese Phase III-Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da eine Intervention (Atezolizumab) mit einer Observation (Beobachtendes Abwarten) verglichen wurde. Sowohl Patienten als auch Prüfer wären in der Lage, die dem Patienten zugeteilte Behandlung unabhängig von einer Verblindung zu identifizieren. Das mit dem offenen Studiendesign verbundene Verzerrungspotenzial ist auf Endpunktebene zu beurteilen.

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

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

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine offene Studie. Die Beurteilung des krankheitsfreien Überlebens wurde durch nicht-verblindete Prüfarzte 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 Zulassungspopulation wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung durch Prüfarzte oder Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Dies entspricht in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers der Zulassungspopulation-SAF. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Time-to-Event-Analysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan vorseparifiziert. 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 Nebenwirkungen berichteten, als auch die behandelnden Ärzte, welche die Nebenwirkungen feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Dies kann folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse zum Nachteil des Interventionsarms führen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (81). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 23.1 kodiert (32). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch Prüfarzte gemäß NCI CTCAE (Version 4.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patienten der Zulassungspopulation-SAF ein. Die Zulassungspopulation-SAF war definiert als alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis Atezolizumab erhalten haben, sowie alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die dem Kontrollarm zugewiesen wurden und keine Dosis Atezolizumab erhalten haben, bei denen aber mindestens eine Studienvisite nach Studienbeginn (z. B. unerwünschte Ereignisse, Labortests, Vitalparameter), unabhängig von der ihnen bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung (Atezolizumab/ Beobachtendes Abwarten) erfolgt ist. Für die Auswertungen wurden die 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. Es wurden – außer dem offenen Studiendesign - keine, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden in der Studienpublikation für die Gesamtpopulation (Stadium IB-III A und unabhängig von PD-L1-Expression) berichtet.

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

d. KEYNOTE 091

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 091: übernommen aus (19)

Studie: **KEYNOTE 091**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4A des Dossiers zu Pembrolizumab vom 19.04.2024 MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie: Stand: 19.04.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7658/2024_04_19_Modul4A_Pembrolizumab.pdf [aufgerufen am: 15.08.2024]	MSD 2024

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sowie von den relevanten Endpunkten für den indirekten Vergleich wurde aus dem M4A des pharmazeutischen Unternehmers komplett ohne weitere Wertung übernommen.

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:in: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 091 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser dreifach-verblindeten Studie waren Patient:innen, behandelnde Personen sowie auch Datenauswertende verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 091 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:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten erfolgte verblindet. Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist somit als niedrig anzusehen.

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:in:** **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 Patienten mit Protokollverletzung 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 Patienten mit Protokollverletzungen 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 Patienten mit Protokollverletzungen 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 Patienten mit Protokollverletzungen 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.